

國立臺灣大學工學院高分子科學與工程學研究所

碩士論文

Institute of Polymer Science and Engineering

College of Engineering

National Taiwan University

Master's Thesis

具生物相容性、自癒合性質、針頭注射性與雙向致動
能力之 3D 列印水凝膠致動器

A biocompatible and self-healable 3D-printed
bidirectional hydrogel actuator with needle injectability

楊凱瑞

Kai-Ruei Yang

指導教授：徐善慧 博士

Advisor: Shan-hui Hsu, Ph.D.

中華民國 114 年 9 月

September, 2025



誌謝



時光飛逝，當初考取台大時的激動與憧憬，已逐漸沉澱為滿懷感恩。感謝在 BML 實驗室遇見的師長與每一位夥伴，感謝你們一路以來的陪伴與幫助。兩年的碩士生涯不僅讓我汲取了豐富的專業知識，也學會了如何更有效地與團隊成員溝通與協作。我深信這段蛻變的歷程讓我更加從容、自信地迎接未來的挑戰。

我要特別感謝我的指導教授徐善慧老師。老師的教誨如春風化雨，潤澤了我的心田。在老師的細心指導與耐心陪伴下，我從懵懂初學逐步成長茁壯。老師時常在我迷惘時給予關鍵建議，不厭其煩地與我討論研究細節，甚至犧牲假日時光幫我細心校稿。當我犯錯時，老師也給予我重新修正的機會，協助我完成論文投稿。從老師身上，我學習到耐心、包容與責任感，在此再次衷心感謝老師的悉心栽培。

在完成這篇碩士論文之際，我心中充滿最深的感謝。首先要感謝一路陪伴我的乾溥學長。回想那些在實驗室反覆摸索的日子，每當遇到困難時，總能得到學長細心指導，耐心協助我解決難題，並不斷給予鼓勵與支持，教會我建立邏輯思考以及繪製精美的圖片。也衷心感謝哉羽學長，在我迷茫失去方向時，以溫暖的話語與實際的建議，帶領我重拾信心，繼續前行。世和學長則是我在碩士旅程中非常欽佩的對象，在他的潛移默化下，我對學術研究也有更深的理解。此外，也要感謝已畢業的欣達學長、堃志學長的熱心協助，以及永辰、詠祺、博淵、語軒同學們在研究期間的扶持與陪伴，能與各位在 BML 相識是我的榮幸。也謝謝品好、展驛、庭瑜、祥鶴學弟妹們日常的關心與互動，你們使我的碩士生涯更加豐富與溫暖。還要感謝麒捷學長給予我的一切指教與包容。最後，最要感謝我的父母，因為你們無條件的支持與守護，才能讓我勇敢地追尋自己的夢想，踏實前進。

楊凱瑞

中華民國一百一十四年九月

中文摘要



多功能水凝膠因應新興材料應用的需求，尤其是在具生物相容性的水凝膠致動器方面備受關注。然而，如何同時將韌性、自癒合性質和可逆雙向致動能力整合到具生物相容性的致動器中仍是一項挑戰。在此，利用新型聚(N-異丙基丙烯酰胺)-明膠甲基丙烯酸 (PNIPAM-GelMA; “PNG”) 水凝膠作為主動層，開發了一種可3D 列印、具生物相容性與可逆雙向致動能力的雙層水凝膠致動器。光交聯後的PNG 水凝膠展現出自癒合能力，並具備良好的彈性（儲存模量約 13 kPa）與韌性（線性黏彈性區間可達 240%剪切應變）。小角度 X 射線散射（Small-Angle X-ray Scattering, SAXS）分析揭示了由互鎖的 PNIPAM 側鏈組成的動態 PNIPAM 團簇之存在，這解釋了 PNG 水凝膠的自癒合行為。以 PNG 作為主動層、GelMA 作為被動層所構成的 3D 列印雙層水凝膠致動器不僅展現可雙向驅動性能，亦具備針頭可注射性。此外，將 PNG 主動層與具自癒合性質的被動層（例如聚胺酯-GelMA 複合水凝膠）配對，可實現致動器的整體自癒合功能。即便在切斷後修復，該致動器仍能維持顯著的雙向彎曲角度（37 °C 時約 380°，25 °C 時約-270°）。此多功能 PNG 系統成功整合韌性、自發性自癒合性質和可逆雙向致動能力，有效地克服了現有具生物相容性的水凝膠致動器之關鍵限制，為開發用於生物醫學應用的致動器提供嶄新進展。

關鍵字：水凝膠致動器、三維列印、雙向致動能力、自癒合性質、N-異丙基丙烯酰胺。

英文摘要



Multifunctional hydrogels are highly desirable for emerging material applications, particularly for biocompatible hydrogel actuators. However, integrating toughness, self-healing, and reversible bidirectional actuation into a biocompatible actuator remains challenging. Herein, a 3D-printable and biocompatible bilayer hydrogel actuator with reversible bidirectional actuation is developed using a new poly(N-isopropylacrylamide)-gelatin methacryloyl (PNIPAM-GelMA; “PNG”) hydrogel as the active layer. The photo-crosslinked PNG hydrogel shows self-healing ability as well as good elasticity (storage modulus ~ 13 kPa) and toughness (linear viscoelastic range up to 240% shear strain). Small-angle X-ray scattering analysis for microstructure of PNG reveals the presence of dynamic PNIPAM clusters composed of interlocking PNIPAM side chains, accounting for the self-healing behavior of PNG hydrogel. The 3D-printed bilayer actuator with PNG as the active layer and GelMA as the passive layer exhibits bidirectional actuation and fine needle injectability. Moreover, pairing the PNG active layer with a self-healable passive layer (e.g., polyurethane-GelMA composite hydrogel) gives rise to a self-healable actuator. This actuator, repaired upon cutting, retains significant bidirectional bending angles ($\sim 380^\circ$ at 37°C ; $\sim -270^\circ$ at 25°C). The multifunctional PNG system effectively addresses key limitations of current biocompatible hydrogel actuators by integrating toughness, autonomous self-healing ability, and reversible bidirectional actuation, offering substantial progress in developing actuators for biomedical applications.

Keywords: Hydrogel actuator, 3D printing, Bidirectional actuation, Self-healing, N-isopropylacrylamide.

目次



誌謝	I
中文摘要	II
英文摘要	III
目次	IV
圖次	VI
表次	VII
第一章 文獻回顧	1
1.1. 水凝膠致動器之發展與應用潛力	1
1.2. 水凝膠致動器之材料選擇與列印策略	1
1.3. 水凝膠致動器之挑戰與整合需求	2
1.4. 研究目的	2
第二章 材料與研究方法	3
2.1. 明膠甲基丙烯酰 (GELMA) 之合成與鑑定	3
2.1.1. 明膠甲基丙烯酰 (GelMA) 之合成	3
2.1.2. 氫核磁共振光譜 (^1H NMR) 分析	3
2.2. 聚 N-異丙基丙烯醯胺 (PNIPAM) -GELMA (PNG) 水凝膠之製備與表徵	4
2.2.1. PNIPAM-GelMA (PNG) 水凝膠之製備	4
2.2.2. 傅立葉轉換紅外光譜儀 (FT-IR) 分析	4
2.2.3. PNG 水凝膠自癒合性能之評估	4
2.2.4. PNG 水凝膠交聯程度之評估	4
2.2.5. PNG 水凝膠溶脹能力之評估	5
2.2.6. PNG 水凝膠去溶脹能力之評估	5
2.3. PNG 前驅液與水凝膠之流變特性分析	5
2.4. 小角度 X 射線散射 (SAXS) 分析	6
2.4.1. PNG 水凝膠之 SAXS 分析	6
2.4.2. PNG 水凝膠之 SAXS 曲線擬合	6
2.5. 3D 列印 PNG 水凝膠之針頭注射性評估	7
2.6. PNG/GELMA 雙層水凝膠之製備與致動行為	8
2.6.1. PNG/GelMA 條狀雙層水凝膠之製備	8
2.6.2. PNG/GelMA 條狀雙層水凝膠之致動行為	8
2.6.3. PNG/GelMA 星形與葉形雙層水凝膠致動器之製備	9
2.6.4. PNG/GelMA 星形與葉形雙層水凝膠致動器之致動行為	10

2.7. 水凝膠中的細胞培養與水凝膠之降解行為.....	10
2.7.1. PNG 和 GelMA 水凝膠中的細胞培養.....	10
2.7.2. PNG 和 GelMA 水凝膠之降解行為.....	11
2.8. 3D 列印水凝膠致動器之針頭注射性與雙向致動能力評估	11
2.8.1. 3D 列印水凝膠致動器之針頭注射性評估	11
2.8.2. 3D 列印水凝膠致動器之雙向致動能力評估	11
2.9. 具自癒合能力的 PUGG 水凝膠被動層之製備.....	12
2.10. 3D 列印水凝膠致動器之自癒合性質與雙向致動能力	12
2.10.1. PNG/PUGG 條狀雙層水凝膠之製備與自癒合性質評估	12
2.10.2. PNG/PUGG 條狀雙層水凝膠之雙向致動能力評估	13
2.10.3. 3D 列印星形雙層水凝膠致動器之製備與自癒合性質評估	13
2.10.4. 3D 列印星形雙層水凝膠致動器之雙向致動能力評估	13
2.11. 統計分析.....	14
第三章 實驗結果.....	15
3.1. GELMA 與 PNG 水凝膠之合成與表徵	15
3.2. PNG 水凝膠的優化.....	17
3.3. PNG 前驅液與水凝膠之流變性質分析.....	20
3.4. PNG 水凝膠之小角度 X 射線散射 (SAXS) 分析	23
3.5. 紫外光固化後的 3D 列印 PNG 水凝膠之針頭注射性	27
3.6. PNG/GELMA 雙層水凝膠之製備與特性分析	29
3.7. 針頭注射性與注射後的 3D 列印水凝膠致動器之雙向致動能力.....	38
3.8. 自癒合 3D 列印水凝膠致動器之雙向致動行為.....	39
第四章 討論.....	44
第五章 結論.....	53
第六章 未來展望.....	54
參考文獻.....	55

圖次



圖 3.1. PNG 前驅液和水凝膠的物理化學特性	15
圖 3.2. PNIPAM-GelMA (PNG) 水凝膠的交聯結構假設圖	16
圖 3.3. PNG 水凝膠之製備與配方優化	17
圖 3.4. PNG 水凝膠的溫度響應特性	19
圖 3.5. PNG'4 前驅液與其光交聯後水凝膠之流變行為	21
圖 3.6. 光交聯後 PNG 水凝膠之流變性質	22
圖 3.7. 純 NIPAM 溶液和純 GelMA 溶液於光交聯前後之流變性質	23
圖 3.8. PNIPAM、GelMA 水凝膠以及 PNG'4 前驅液與水凝膠之 SAXS 分析	24
圖 3.9. PNG'4 水凝膠於 10–40 °C 溫度範圍內之 SAXS 實驗曲線與擬合結果	25
圖 3.10. PNG'4 水凝膠結構之假設圖	27
圖 3.11. PNG 水凝膠之 3D 列印性、針頭注射性與形狀回復能力	28
圖 3.12. 雙層水凝膠致動器之致動行為	30
圖 3.13. 漸進式溫度調控下雙層水凝膠致動器的彎曲反應	33
圖 3.14. PNG'4/GelMA 雙層致動器於 PBS 溶液中的長期循環致動行為	33
圖 3.15. 3D 列印製備之葉片狀雙層水凝膠致動器的彎曲行為	34
圖 3.16. 列印方向性對 PNG'4/GelMA 雙層致動器彎曲行為之影響	35
圖 3.17. 列印噴嘴尺寸對 PNG'4/GelMA 雙層致動器彎曲行為之影響	36
圖 3.18. PNG'4 與 GelMA 水凝膠之細胞實驗	37
圖 3.19. PNG'4 與 GelMA 水凝膠之體外降解行為	37
圖 3.20. 3D 列印星形雙層水凝膠致動器之針頭注射性與雙向致動能力	38
圖 3.21. 自癒合雙層水凝膠致動器之致動性能評估	40
圖 3.22. PNG'4/PUGG 雙層水凝膠致動器於生理溫度下之宏觀自癒合行為	41
圖 3.23. 自癒合雙層水凝膠致動器之 3D 列印與致動性能評估	43

表次

表 3.1. PNG 水凝膠之性質評估與組別優化.....	18
表 3.2. 通過初步篩選的 PNG 水凝膠組別之凝膠分率與溶脹率.....	19
表 3.3. 經初步篩選之 PNG 組別的流變性質總結	21
表 3.4. PNG'4 水凝膠在不同溫度 (10 °C 至 40 °C) 經模型擬合所獲得之參數	26
表 3.5. 以不同濃度 GelMA 被動層所製備的雙層水凝膠之彎曲角度	29
表 3.6. 具雙向致動能力的新型雙層水凝膠致動器之彎曲角度.....	32
表 3.7. 雙層水凝膠致動器於 PBS 溶液中之循環彎曲角度變化	32
表 3.8. 雙層水凝膠致動器於自癒合前後之循環彎曲角度變化.....	41



第一章 文獻回顧

1.1. 水凝膠致動器之發展與應用潛力

水凝膠是一種由三維高分子網絡所構成的軟材料，可以保留大量的水分 [1]。水凝膠可以透過物理交聯或化學交聯來製備 [2]。近年來，功能性水凝膠因為具備自癒合性質、刺激響應性和 3D 列印性等特性而受到重視 [3]。這些先進的水凝膠已在多種領域中被探索，包括軟致動器 [4]、藥物傳輸系統 [5] 和仿生組織結構 [6]。其中能夠響應環境因素而發生可逆溶脹或收縮的刺激響應性水凝膠可以作為致動材料使用 [4]。水凝膠致動器的製備方式，如逐層組裝技術 [7] 與擠出式 3D 列印 [8]，顯著影響其性能與潛在應用。儘管 3D 列印仿生水凝膠致動器已成功應用於夾持器與軟機器人，其生物相容性仍待改善 [8]。開發具生物相容性之水凝膠致動器為可收縮的生物組織（包括人造肌肉 [6] 和人造血管 [9]）提供了逼真的模擬平台。此外，這些具有收縮特性和生物相容性的水凝膠致動器有助於促進藥物釋放 [10] 和客製化組織工程技術 [11] 的發展。為了充分發揮水凝膠致動器的功能多樣性，必須深入探討微觀結構與各向異性設計策略對致動性能的影響，特別是在生理條件下實現穩定且可調控的複雜運動。

1.2. 水凝膠致動器之材料選擇與列印策略

為了實現複雜的形變行為，水凝膠致動器常設計成異質結構，如雙層、梯度、圖樣化或取向性設計等 [12]。這些致動器通常由刺激響應性高分子 [13] 組成，包括 pH 響應性的聚丙烯酸 (PAA) [14]、濕度響應性的聚乙二醇二丙烯酸 (PEGDA) [15]，以及溫度響應性的聚 N-異丙基丙烯醯胺 (PNIPAM) [16] 等。PNIPAM 具有約 32 °C 的最低臨界溶解溫度 (LCST)，當溫度高於 LCST 時，水凝膠網絡會收縮並排出水分 [17]。因此 PNIPAM 水凝膠常用於雙層水凝膠致動器中的主動層。然而，由於 PNIPAM 本身缺乏良好的可注射性與膠凝性能，導致其不易直接應用於擠出式 3D 列印系統中。為解決此問題，相關研究已透過在擠出式列印系統中加入



其他具可列印性的高分子或採用 gel-in-gel 列印方式以改善其列印性 [18, 19]。近來已成功開發出可列印之 PNIPAM-明膠甲基丙烯酸酯 (GelMA) 複合水凝膠，並應用於致動器的製作 [11]。然而，如何進一步優化成分比例、提升列印性能與致動表現，仍是達成規模化製造與強大功能性的挑戰所在。除了製程方面的考量之外，針對水凝膠致動器於生物醫學應用中的機械與功能耐久性進行探討同樣重要。

1.3. 水凝膠致動器之挑戰與整合需求

水凝膠致動器常面臨脆性、機械強度低、耐久性差與響應時間慢等限制，阻礙其於實際應用之發展 [20]。這些限制在生物醫學應用中尤為嚴峻，因為致動器必須承受頻繁的機械負載並維持穩定性能 [21]。為解決上述問題，研究者致力於開發具備較佳彈性、韌性與耐久性之水凝膠材料 [22]。其中，具備自癒合能力之水凝膠可於損傷後自我修復，有效延長致動器壽命 [23]。透過引入動態鍵結（如氫鍵、離子鍵或可逆共價鍵），可使受損的網絡自行重組，恢復其結構與性能 [24]。近年亦有報導利用氫鍵或硼酸酯交聯的系統，製造出具有良好機械回復性與致動穩定性之基於 PNIPAM 的自癒合水凝膠 [25, 26]。除了機械彈性之外，如何製造可編程且具有複雜致動行為的水凝膠致動器仍是重要課題。現有方法如多層結構、各向異性補強或多刺激響應設計雖可實現仿生運動 [27, 28]，但多伴隨複雜製程與穩定性問題，限制其於生物醫學設備的應用。

1.4. 研究目的

基於前述挑戰，本研究旨在開發一種可光交聯並具自癒合特性的 PNIPAM-GelMA (PNG) 複合水凝膠，並評估其作為 3D 列印致動器主動層材料之可行性。我們期望藉由 GelMA 的引入改善 PNIPAM 水凝膠在製備與加工上的限制，並進一步建立一個具備多重功能潛力的水凝膠平台，以探索其在仿生致動器與生醫工程應用上的可行性。

第二章 材料與研究方法



2.1. 明膠甲基丙烯酸酯 (GelMA) 之合成與鑑定

2.1.1. 明膠甲基丙烯酸酯 (GelMA) 之合成

碳酸鹽-碳酸氫鹽緩衝液 (CB 緩衝液, 0.25 M) 係以 0.795 g 碳酸鈉 (購置於德國 Riedel-de Haën 公司) 與 1.465 g 碳酸氫鈉 (購置於美國 Sigma-Aldrich 公司) 溶於 100 mL 去離子水 (DI 水) 中配製而成。GelMA 之製備係遵循標準合成流程 [30], 將明膠 (type A, 300 Bloom, 購置於 Sigma-Aldrich 公司) 與甲基丙烯酸酐 (MAA, 購置於 Sigma-Aldrich 公司) 進行反應。簡而言之, 將明膠溶解於 0.25 M CB 緩衝液中, 並於 45 °C 下持續攪拌獲得 10 w/v% 明膠溶液。隨後, 依比例 (0.2 mL 或 0.05 mL/g 明膠) 將 MAA 滴入明膠溶液, 持續反應 90 分鐘以控制取代度 (DS) 為約 95% 與 47%。反應結束後, 將所得粗產物轉入分子量截留值為 12–14 kDa 之透析膜 (購置於美國 Viskase 公司), 於室溫下用去離子水透析 72 小時以去除未反應的試劑, 最後將透析液冷凍乾燥獲得 GelMA。

2.1.2. 氫核磁共振光譜 (^1H NMR) 分析

GelMA 之取代度係透過氫核磁共振光譜儀 (^1H NMR, Bruker Avance III-500 MHz) 以氧化氘 (D_2O , 購置於 Sigma-Aldrich 公司) 作為溶劑進行測定。為確保定量之準確性, 本研究以芳香族胺基酸 (包含苯丙氨酸、酪氨酸與色氨酸) 於 $\delta \sim 7.2$ ppm 之質子訊號作為內部參照, 並將光譜以此峰值進行標準化處理。隨後, 針對 $\delta \sim 3.01$ ppm 處胺基相關質子訊號之積分下降量進行計算, 以推導 GelMA 的取代度。其結果係以 GelMA 測得之胺基積分值相對於原始胺基積分值的百分比來表示。

2.2. 聚 N-異丙基丙烯醯胺 (PNIPAM) -GelMA (PNG) 水凝膠之製備與表徵

2.2.1. PNIPAM-GelMA (PNG) 水凝膠之製備

PNG 水凝膠係利用紫外光誘導自由基聚合方式製備。配方中的 N-異丙基丙烯醯胺 (NIPAM, 購置於美國 Thermo Fisher Scientific 公司) 單體與 GelMA 的混合溶液之總固體含量固定為 20 wt%, 其中 NIPAM 固含量為 15–19 wt%, GelMA 固含量為 1–5 wt%。光起始劑 2,2-偶氮雙(2-甲基-N-(2-羥乙基)丙醯胺) (VA-086, 購置於德國 Wako Chemicals GmbH 公司) 加入的量為總固體含量的 2 wt%。所得前驅液注入透明聚苯乙烯模具中, 於 4 °C 放置 1 小時後以紫外光 (波長 360–480 nm, 強度 22.4 mW/cm², 距離 5 cm 處) 照射 10 分鐘形成交聯網絡。

2.2.2. 傅立葉轉換紅外光譜儀 (FT-IR) 分析

利用傅立葉轉換紅外線光譜 (FT-IR, PerkinElmer Spectrum, 美國) 確認 PNG 水凝膠交聯前後之官能基變化。乾燥樣品與 KBr 混合研磨壓錠成片, 吸收波數範圍為 400–4000 cm⁻¹, 解析度為 4 cm⁻¹。

2.2.3. PNG 水凝膠自癒合性能之評估

自癒合性能之觀察係將 PNG 前驅液以紫外線照射 10 分鐘形成水凝膠後, 切成毫米等級小碎片, 並裝入圓形模具中, 於 25 °C 靜置 12 小時觀察 PNG 水凝膠在圓型模具中的修復行為。

2.2.4. PNG 水凝膠交聯程度之評估

PNG 水凝膠的交聯程度係以凝膠分率 (gel fraction) 進行量化。樣品冷凍乾燥 24 小時後, 稱得初始乾重 W_i 。於 25 °C DI 水中浸泡 24 小時以排除未反應的成分



後，再次乾燥後稱得最終乾重 W_f ，並以下公式計算凝膠分率：

$$\text{Gel fraction (\%)} = (W_f / W_i) \times 100 \quad (1)$$

2.2.5. PNG 水凝膠溶脹能力之評估

PNG 水凝膠的溶脹行為係以 25 °C 下之重量分析法進行評估，並將其量化為平衡溶脹率。將預先稱重之樣品 (W_p) 浸泡於 DI 水中並定時取出，去除表面水分後量測其溶脹後重量 (W_t)，並使用以下公式計算時間 t 時的溶脹率：

$$\text{Swelling ratio (\%)} = (W_t - W_p) / W_p \times 100 \quad (2)$$

2.2.6. PNG 水凝膠去溶脹能力之評估

水凝膠的溫度響應性去溶脹行為係以 37 °C 下之剩餘比例 (Remaining ratio) 進行量化。樣品溶脹後去除表面水分之重量為 W_s ，而 W_d 則表示在給定時間內水凝膠去溶脹後的平衡重量。剩餘比例的定義如下：

$$\text{Remaining ratio (\%)} = (W_d / W_s) \times 100 \quad (3)$$

2.3. PNG 前驅液與水凝膠之流變特性分析

PNG 系統於溶膠（未交聯）與凝膠（已交聯）狀態下之黏彈性行為，係透過旋轉式流變儀 (TA Instruments, HR-2) 進行測量，所有測試於 25 °C 下進行，除非另有說明。大多數測試採用直徑 20 mm 的平板幾何結構，而溫度依賴性與黏度分析則使用直徑 40 mm、2° 的錐板幾何結構。所有測試均記錄儲存模量 (G') 與損失模量 (G'') 之變化。溫度依賴性測試條件為 1 Hz 頻率與 1% 剪切應變，升溫速率為 1 °C/min，由 5 °C 加熱至 40 °C。穩態剪切流變測試係透過將剪切速率由 0.3 s⁻¹ 增加至 100 s⁻¹ 以測量黏度作為剪切速率的函數。時間掃描測試係在原位光聚合 (光強度為 22.4 mW/cm²) 過程中進行，測量條件為 1 Hz 頻率與 1% 應變。以光固化後的 PNG 水凝膠樣品進行動態應變掃描，頻率為 1 Hz，剪切應變範圍由 0.1% 遞增

至 1200%。根據應變掃描測試的結果來評估水凝膠的自癒合能力，藉由交替施加 1%與 n%剪切應變（n%對應於發生凝膠-溶膠轉變的應變）進行破壞-癒合循環測試，自癒合效率定義為水凝膠癒合後 G'值相對破壞前 G'值的百分比。

2.4. 小角度 X 射線散射 (SAXS) 分析

2.4.1. PNG 水凝膠之 SAXS 分析

針對具代表性的 PNG 水凝膠配方、其未交聯之前驅液，以及純 GelMA 與 NIPAM 水凝膠進行了溫度依賴性 SAXS 測量，以供比較。所有測量皆於台灣光子源(國家同步輻射研究中心,新竹)的 13A 光束線進行。X 射線能量設定為 8 keV，對應散射向量範圍 (q-range) 約為 0.014–1.4 nm⁻¹。樣品測量溫度範圍為 10 °C 至 40 °C，每一溫度點皆靜置 10 分鐘以確保達成熱平衡後方進行測量。

2.4.2. PNG 水凝膠之 SAXS 曲線擬合

使用 SasView 5.0.6 軟體對 SAXS 曲線進行建模分析，以下模型函數用於擬合 PNG 水凝膠的散射曲線：

$$I(q) = I_{sp}(q) S_{HS}(q) + I_{oz}(q) + I_{bkg} \quad (4)$$

其中，I(q)為資料處理後所得之整體強度，I_{bkg} 為背景訊號。

I_{sp}(q) 表示具有均勻散射長度密度 (scattering length density, SLD) 之球形模型，定義如下：

$$I_{sp}(q) = \frac{sacle}{V} \cdot \left[3V_{Sp}(\Delta\rho) \cdot \frac{\sin(qr) - qr \cos(qr)}{(qr)^3} \right]^2 \quad (5)$$

$$\Delta\rho = \rho_{Sp} - \rho_{solvent} \quad (6)$$

r 為團簇半徑，V_{Sp} 為團簇體積，計算公式為 $V=4\pi r^3/3$ 。ρ_{Sp} 與 ρ_{solvent} 分別為團簇與溶劑的散射長度密度。根據文獻，水之 SLD 為 ρ_{Water} = 9.46 × 10⁻⁶ Å⁻²。

S_{HS}(q)為硬球結構因子，其使用 Percus-Yevick 近似法模擬粒子間之相關性：

$$S_{HS}(q) = \frac{1}{1+24\eta G(2R_{HS}q)/2R_{HS}q} \quad (7)$$

其中， R_{HS} 為硬球半徑，表示粒子間中心距離的一半。 η 為硬球體積分率，表示粒子間的相關性程度。而 $G(x)$ 的定義如下：

$$G(x) = \gamma \frac{\sin x - x \cos x}{x^2} + \kappa \frac{2x \sin x + (2-x^2) \cos x - 2}{x^3} + \varepsilon \left[\frac{-x^4 \cos x + 4(3x^2 - 6 \cos x + (x^3 - 6x \sin x + 6))}{x^5} \right] \quad (8)$$

$$\text{係數定義如下：} \gamma = \frac{(1+2\eta)^2}{(1-\eta)^4}, \kappa = \frac{-6\eta(1+\eta/2)^2}{(1-\eta)^4}, \text{ and } \varepsilon = \frac{\eta\eta}{2}$$

此外， $I_{OZ}(q)$ 為 Ornstein-Zernike 函數，用以描述 GelMA 與 PNIPAM 鏈段間的平均局部鏈段距離與 PNIPAM 團簇間的平均距離：

$$I_{OZ}(q) = \frac{I'_{scale}}{(1+\Xi^2 q^2)} + \frac{I''_{scale}}{1+\xi^2 q^2} \quad (9)$$

其中， I'_{scale} 與 I''_{scale} 為與散射強度相關的比例因子， Ξ 為強物理交互作用導致的局部「凍結」團簇之相關長度（correlation length）， ξ 則代表熱擾動所引起之相關長度，這些波動造成的散射訊號出現於高 q 區域。

2.5. 3D 列印 PNG 水凝膠之針頭注射性評估

將 PNG 前驅液裝入圓柱形注射器，並於 4 °C 中靜置 12 小時。使用商用 3D 生物列印機 (Regenovo, Bio-Printer-WS, 中國) 將凝膠狀墨水直接通過直徑 80 μm 或 210 μm 之針狀噴頭擠出。列印時噴頭溫度維持在 4 °C，擠出壓力為 480 kPa，列印速度為 2 mm/s，列印絲間距為 0.24 mm (210 μm 針頭)。將堆疊兩層的片狀結構列印於 4 °C 平台上，形成實心填充的片狀結構，並以紫外線照射 10 分鐘以確保網路完整交聯。固化後之水凝膠片被捲成圓柱狀，置於 37 °C 空氣 5 分鐘後，再放入 5 mL 注射器中並以水擠出 17G 針頭。3D 列印之片的初始總體積 (V_i) 是透過測量其光交聯後之尺寸來確定的。也計算了放置在 37 °C 空氣中與通過 17G 針頭注射後結構的總體積 (V_{th})，再除以 V_i 以後獲得其體積比。



2.6. PNG/GelMA 雙層水凝膠之製備與致動行為

2.6.1. PNG/GelMA 條狀雙層水凝膠之製備

使用順序鑄造法製備具有不同主動層與被動層之 PNG/GelMA 雙層水凝膠致動器。首先，將 0.3 mL 的 GelMA DS 47% 溶液（5、7.5 或 10 wt%，各加入總固體含量 2 wt% 的 VA-086）注入條狀模具中，以紫外線照射 5 分鐘以形成被動層。接著將混合有 NIPAM（16 wt%）、GelMA DS 47%（4 wt%）與 VA-086（總固體含量的 2 wt%）的 PNG 前驅液（0.3 mL）澆注於被動層上，經紫外線照射 10 分鐘後形成 PNG 主動層。另外，我們根據先前報導的配方 [11] 製備 GN2-GelMA 雙層水凝膠致動器作為對照組，其主動層之組成為 NIPAM（7.5 wt%）、GelMA DS 95%（2.5 wt%）與 VA-086（總固體含量的 2 wt%），被動層為具有相同光引發劑用量之 GelMA（7.5 wt%）。所有條狀雙層水凝膠的尺寸皆為 40 mm × 6 mm × 2 mm，其主動層與被動層的厚度比約為 1:1。此外，另以 3D 列印方式製備條狀雙層水凝膠，先依序沿 X 軸或 Y 軸方向列印四層 GelMA 層，接續列印四層 PNG'4 層。CAD 設計模型尺寸為 40 mm × 6 mm × 2 mm，實際列印所得之水凝膠尺寸約為 37.4 mm 長、5.8 mm 寬與 1.8 mm 厚，與設計尺寸高度相符。為了分析列印結構的層間排列及表面孔隙結構，利用光學顯微鏡對經紫外光交聯之 X 軸與 Y 軸列印樣品進行俯視觀察。同時，本研究亦以 80 μm 噴嘴列印條狀雙層水凝膠，其中 GelMA 與 PNG'4 層各堆疊九層，以獲得與 210 μm 噴嘴列印樣品相近之尺寸。列印條件方面，GelMA 墨水於 24 °C、500 kPa 及 2 mm/s 下列印，而 PNG'4 墨水則於 4 °C、340 kPa 及 2 mm/s 下列印。

2.6.2. PNG/GelMA 條狀雙層水凝膠之致動行為

PNG/GelMA 雙層水凝膠的彎曲方向由主動層和被動層的相對位置定義，朝向 GelMA 被動層彎曲為負彎曲角，朝向 PNG 主動層彎曲為正彎曲角。其彎曲角度是

透過測量條型水凝膠的初始向量和終端向量的變化量來進行量化。雙層水凝膠的溫度誘導致動行為係在 25 °C 與 37 °C 之 DI 水中進行評估，為了優化致動性能，特別比較了三種不同濃度的 GelMA 被動層對雙層水凝膠致動表現之影響。此外，連續進行五次循環彎曲測試以評估雙層水凝膠的可逆性與機械穩定性，測試環境包含去離子水與磷酸鹽緩衝液（PBS，購自 Sigma-Aldrich）。為了評估材料的長期穩定性，本研究進一步於 PBS 中進行長達 50 次連續熱循環之疲勞測試。另進行階梯式升降溫實驗，將水溫分別調控至 25、28、31、34、37 與 40 °C，並於各溫度平衡後記錄其彎曲角度與反應時間。除紫外光固化後立即記錄的影像外，其餘所有光學影像皆於水中拍攝。為了提升各層的辨識度，在組裝前使用 Safranin-O（購置於美國 Sigma-Aldrich 公司）將 GelMA 被動層染成粉紅色。

另外利用 Euler-Bernoulli 樑理論 (beam theory) 估算致動器在彎曲時的端部等效力 F_{act} 。計算公式如下：

$$F_{act} \approx \frac{3}{2} \frac{(EL)_{act} |\kappa|}{L} \quad (10)$$

其中，E 為等效楊氏模數，計算公式為 $E \approx 3G'$ ， G' 為實驗測得之儲存模量。 I 為截面慣性矩，計算公式為 $I = \frac{bt^3}{12}$ ， b 為寬度， t 為厚度。 κ 為曲率，計算公式為 $\kappa = \frac{\theta}{L}$ ， θ 為彎曲角度， L 為長度。

2.6.3. PNG/GelMA 星形與葉形雙層水凝膠致動器之製備

星形與葉形水凝膠致動器的製備是透過 3D 列印方式進行連續的多層堆疊（星形致動器為兩層，葉形致動器為十二層）。首先，依被動層成分配製之 GelMA 墨水於 24 °C 下，透過直徑 210 μ m 之針狀噴頭，以 450 kPa 的壓力與 2 mm/s 的列印速度列印成 GelMA 層。隨後，將已於 4 °C 冷藏 6 小時、達到凝膠狀之 PNG'4 墨水，於 4 °C 下以 300 kPa 的壓力與 2.5 mm/s 的速度直接列印於 GelMA 層上。具有兩種不同尺寸的星形致動器皆經由列印並堆疊兩層而成。大星星橫向尺寸約為 22

mm，小星星橫向尺寸約為 9 mm，兩者厚度皆約為 0.5 mm。葉形結構則是先列印六層 GelMA，再於其上列印六層 PNG'4，參數相同。其 CAD 模型尺寸為 25 mm × 14 mm × 2.52 mm，實際列印所得之水凝膠與設計值高度相符，測得長度約 24.7 mm、寬度約 13.8 mm、厚度約 2.49 mm。列印完成後，整體結構經紫外線照射 10 分鐘以完成交聯反應。

2.6.4. PNG/GelMA 星形與葉形雙層水凝膠致動器之致動行為

PNG/GelMA 星形雙層水凝膠致動器之致動行為評估係將其交替浸泡於 37 °C 與 25 °C 的 DI 水中，並拍攝影像以記錄溫度轉換過程中的變形與回復行為。

2.7. 水凝膠中的細胞培養與水凝膠之降解行為

2.7.1. PNG 和 GelMA 水凝膠中的細胞培養

本研究採用小鼠肌肉的 C2C12 成肌細胞系進行三維細胞培養。細胞在含有 10% 胎牛血清 (FBS，購置於美國 Gibco 公司) 和 1% 青黴素-鏈黴素 (購置於美國 Caisson 公司) 的杜氏改良伊格爾培養基 (DMEM，購置於美國 Gibco 公司) 中進行培養，以加濕培養箱將培養環境控制在 37 °C 和 5% CO₂。進行活/死染色試驗以評估 PNG 和 GelMA 水凝膠基質中的細胞存活率。水凝膠製備並培養 3 小時後，以 PBS 溶液清洗嵌入細胞的水凝膠，去除多餘的培養基。再以乙酰甲基螢光素 (Calcein-AM) 和乙錠同二聚體-1 (LIVE/DEAD Viability Kit，購置於美國 Invitrogen 公司) 的混合物染色水凝膠約 15 分鐘。接著使用 Leica DM IRB 顯微鏡進行螢光成像。分別以 488 nm 和 514 nm 的激發波長來觀察活細胞和死細胞。C2C12 細胞增殖則採用細胞計數試劑盒-8 (CCK-8，購置於日本 Sigma-Aldrich 公司) 在不同時間點 (0、1、3、7 和 14 天) 進行評估。將 C2C12 細胞 (6×10^6 cells/mL) 分別與 PNG 和 GelMA 前驅液混合，然後將混合溶液轉移至 24 孔盤中，並接受紫外

線照射 10 分鐘以形成嵌入細胞的水凝膠。隨後，用 PBS 沖洗水凝膠三次，並在 37 °C 的 DMEM 中培養。在固定的時間點，將水凝膠在 1:10 稀釋的 CCK-8 溶液中浸泡 3 小時，然後使用微孔板讀數儀 (SpectraMax M5，購置於美國 Molecular Devices 公司) 測量 450 nm 處的吸光度。吸光度可以反映水凝膠中細胞的代謝活性，因此用以量化細胞的增殖率。

2.7.2. PNG 和 GelMA 水凝膠之降解行為

水凝膠之體外降解行為係在生理條件下進行評估。將 PNG 水凝膠和對照組 GelMA 水凝膠 (7.5 wt% GelMA) 在 37 °C PBS 中浸泡 28 天。樣品於試驗前先行冷凍乾燥並記錄初始乾重 W_{di} ，分別於第 7、14、21、28 日取出樣品，用 DI 水清洗後再次冷凍乾燥，得最終乾重 W_{df} ，並以下列公式計算剩餘重量百分比：

$$\text{Remaining weight (\%)} = W_{df} / W_{di} \times 100 \quad (11)$$

2.8. 3D 列印水凝膠致動器之針頭注射性與雙向致動能力評估

2.8.1. 3D 列印水凝膠致動器之針頭注射性評估

前述透過 3D 列印所製備的較小尺寸星形雙層水凝膠致動器用於進行針頭注射性研究。將星形水凝膠捲成圓柱體並放置在 37 °C 空氣中 5 分鐘。隨後，將圓柱形水凝膠裝入半滿水的 5 mL 注射器中，並透過注射器針頭 (17G) 擠出。

2.8.2. 3D 列印水凝膠致動器之雙向致動能力評估

將通過針頭擠出後的星形致動器置於 37 °C 水浴中，並稍後轉移到 25 °C 水浴以觀察其形狀回復與致動行為。3D 列印星形水凝膠的初始總體積 (V_i) 是根據尺寸測量值 (包括紫外線交聯後的高度) 估算的。放置在 37 °C 空氣 5 分鐘後，測

量結構的最終總體積 (V_{th})。將 V_{th} 除以 V_i 來計算體積比，以量化致動器暴露在高溫時的體積變化程度。



2.9. 具自癒合能力的 PUGG 水凝膠被動層之製備

本研究中所使用的 PUGG 水凝膠之製備方式參考自先前文獻 [31]。簡言之，可生物降解之水性聚胺酯分散液係以異佛爾酮二異氰酸酯 (IPDI，購置於德國 Evonik Degussa GmbH 公司) 與兩種寡聚二醇，也就是聚(D,L-乳酸)二醇(PDLLA， M_n 約 1500 Da) 及聚己內酯二醇 (PCL， M_n 約 2000 Da，購置於美國 Sigma-Aldrich 公司) 為主要原料，並添加 2,2-雙羥甲基丙酸 (DMPA，購置於美國 Sigma-Aldrich 公司) 作為自乳化鏈擴鏈劑，並以乙二胺 (EDA，購置於美國 Tedia 公司) 作為最終擴鏈劑。合成反應中，IPDI、寡聚二醇、DMPA 與 EDA 之莫耳比設定為 3.52:1:1:1.52 [32]。PUGG 水凝膠係由上述聚胺酯分散液與 GelMA DS 95% 及明膠混合而成。在 37 °C 下，所有成分完全溶解於含 1% 碳酸氫鈉之低葡萄糖 DMEM 培養基中。隨後，將光起始劑 VA-086 加入前驅液中，使其濃度達到總固體含量的 1.5 w/v%。最終前驅液中各組成比例分別為聚胺酯 (12 wt%)、GelMA DS 95% (4 wt%)、明膠 (3 wt%)、VA-086 (0.285 wt%)。

2.10. 3D 列印水凝膠致動器之自癒合性質與雙向致動能力

2.10.1. PNG/PUGG 條狀雙層水凝膠之製備與自癒合性質評估

為了建造出具自癒合能力之致動器，我們首先製備了具自癒合性質之 PUGG 被動層水凝膠，其製備方式已於前節詳述。PNG/PUGG 雙層水凝膠亦採用順序鑄造法製造。首先，將 0.3 mL 之 PNG 前驅液 (製備方式同前述) 注入條狀模具中，並以紫外光照射 10 分鐘形成 PNG 主動層。隨後，將 0.3 mL PUGG 溶液倒入已交聯之主動層上方，再以紫外光照射 1 分鐘交聯形成 PUGG 被動層。將成型後之 PNG/PUGG 條狀雙層水凝膠被切割成兩段，並將切割面仔細地重新對齊，並於



25 °C 或 37 °C 下靜置 20 分鐘以實現自我修復。

2.10.2. PNG/PUGG 條狀雙層水凝膠之雙向致動能力評估

雙層水凝膠的致動行為係於 25 °C 與 37 °C 的去離子水中進行評估。彎曲方向與角度之定義與前述實驗一致。為分析致動性能，將完整樣品與自癒合後的樣品分別交替置於 37 °C 與 25 °C 水浴中，進行五次連續的彎曲與回復循環實驗。除了紫外光固化後和自癒合後立即拍攝的影像外，其餘所有光學影像均拍攝於水中。為清楚區分雙層結構，在雙層組裝前先將 PUGG 被動層以 Safranin-O 染成粉紅色。

2.10.3. 3D 列印星形雙層水凝膠致動器之製備與自癒合性質評估

此外，亦採用 3D 列印方式連續列印 12 層以製備星形水凝膠致動器。首先，於 25 °C 下以 PUGG 墨水通過直徑 210 μm 噴嘴連續列印並堆疊 6 層被動層，列印壓力為 280 kPa、列印速度為 3 mm/s。隨後，將於 4 °C 預冷 6 小時使其呈現凝膠狀之 PNG'4 墨水，以相同噴嘴在 4 °C 條件下，以 300 kPa 壓力與 2.5 mm/s 速度連續列印 6 層主動層。列印後之星形水凝膠結構橫向尺寸約為 22 mm，總厚度約為 2.5 mm。列印完成後，以紫外光照射 10 分鐘以確保所有層均充分交聯。為了製備自癒合樣品，將光固化後之星形致動器的一角剪下，並立即與主體重新接觸對齊，並於室溫下靜置 20 分鐘以回復星形致動器的完整性。

2.10.4. 3D 列印星形雙層水凝膠致動器之雙向致動能力評估

分別將完整的星形水凝膠致動器與自癒合後之星形水凝膠致動器交替浸泡於 37 °C 與 25 °C 水浴中，以誘導其進行多次循環形變。並於加熱與冷卻過程中拍攝照片以記錄其形狀變化與回復行為。

2.11. 統計分析

所有實驗皆重複進行三次，數據以平均值 $\pm$ 標準差表示。統計分析採用 Student's t 檢定法，當 $p < 0.05$ 時視為具有統計顯著差異。





第三章 實驗結果

3.1. GelMA 與 PNG 水凝膠之合成與表徵

圖 3.1A 顯示 GelMA 的合成結果已透過 ^1H NMR 光譜成功驗證。GelMA 為由明膠衍生之高分子，藉由不同程度地將甲基丙烯醯 (methacrylate) 官能基接枝於明膠分子上，可以形成不同取代度 (DS) 之 GelMA。 ^1H NMR 光譜中，位於 3.01 ppm 處的特徵峰與明膠的胺基 (NH_2) 質子相關，此特徵訊號在 GelMA 樣品中明顯下降。根據該訊號強度之降低幅度，估算分別約有 95% 及 47% 的胺基被成功取代。此外，於 5.68 ppm 與 5.44 ppm 觀察到新特徵峰出現，此訊號是來自於 methacryloyl 修飾所引入之碳碳雙鍵 (vinyl group) 質子，進一步確認官能基修飾反應之成功。

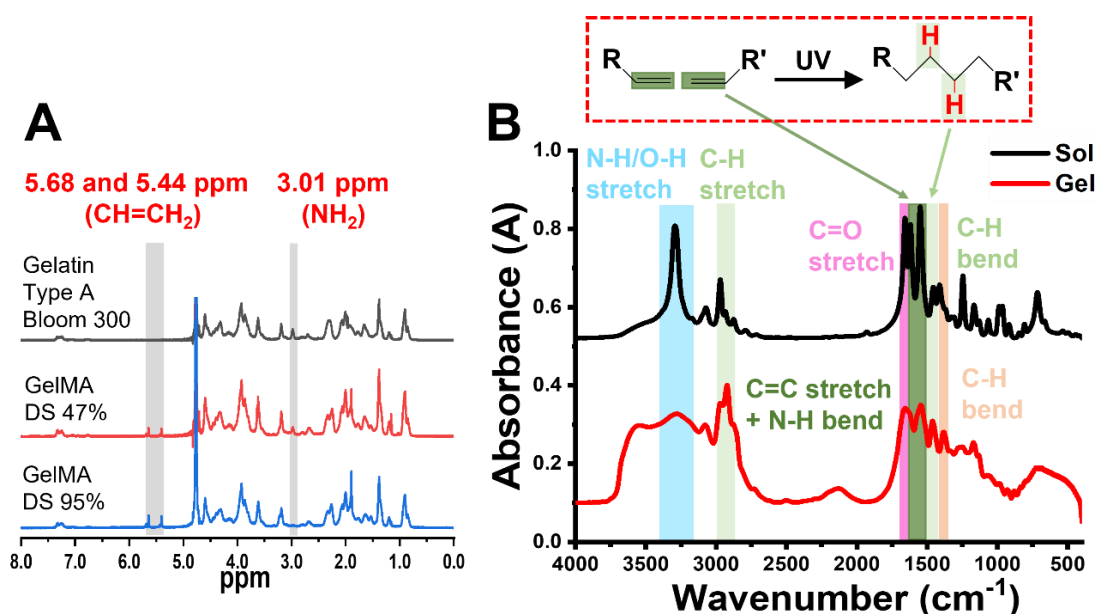


圖 3.1. PNG 前驅液和水凝膠的物理化學特性 (A) 使用 ^1H NMR 光譜分析 GelMA 樣品的取代度 (DS)，樣品係以 D_2O 製備。(B) PNIPAM-GelMA (以 PNG'4 為例) 前驅液與水凝膠之 FT-IR 光譜結果證實，經紫外光照射後水凝膠成功交聯。

PNIPAM-GelMA (PNG) 水凝膠之結構如圖 3.2 所示。PNG 水凝膠係將 GelMA (DS 95% 或 DS 47%) 與不同比例之 NIPAM 混合後，經光交聯反應所製備而成。圖 3.1B 展示 PNG 前驅液與水凝膠之 FT-IR 光譜，突顯了交聯前後之化學鍵結變化。在前驅液光譜中可觀察到位於 1600 與 1650 cm^{-1} 處的 C=C 伸縮振動特徵峰，經光交聯後此特徵峰消失，證實乙烯基基團已透過自由基加成反應被消耗。與此同時，新形成的亞甲基 (methylene) 基團生成，使得 2870–3000 cm^{-1} (C–H 伸縮振動) 與 1462 cm^{-1} (C–H 彎曲振動) 處的吸收峰強度增加。同時，可觀察到 PNIPAM 特有的吸收峰，包括 3400–3200 cm^{-1} 處的 N–H 伸縮振動、1544 cm^{-1} 處的 N–H 彎曲振動，以及 1658 cm^{-1} 處的 C=O 伸縮振動。另於 1387 cm^{-1} 與 1377 cm^{-1} 處，可辨識出 PNIPAM 分子中甲基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) 的對稱伸縮振動。在 PNG (DS 95%) 系統中，PNIPAM 鏈段中的羰基與醯胺基可能會形成氫鍵；而在 PNG (DS 47%) 系統中，GelMA 中羥基與胺基則可能與 PNIPAM 形成額外的氫鍵。

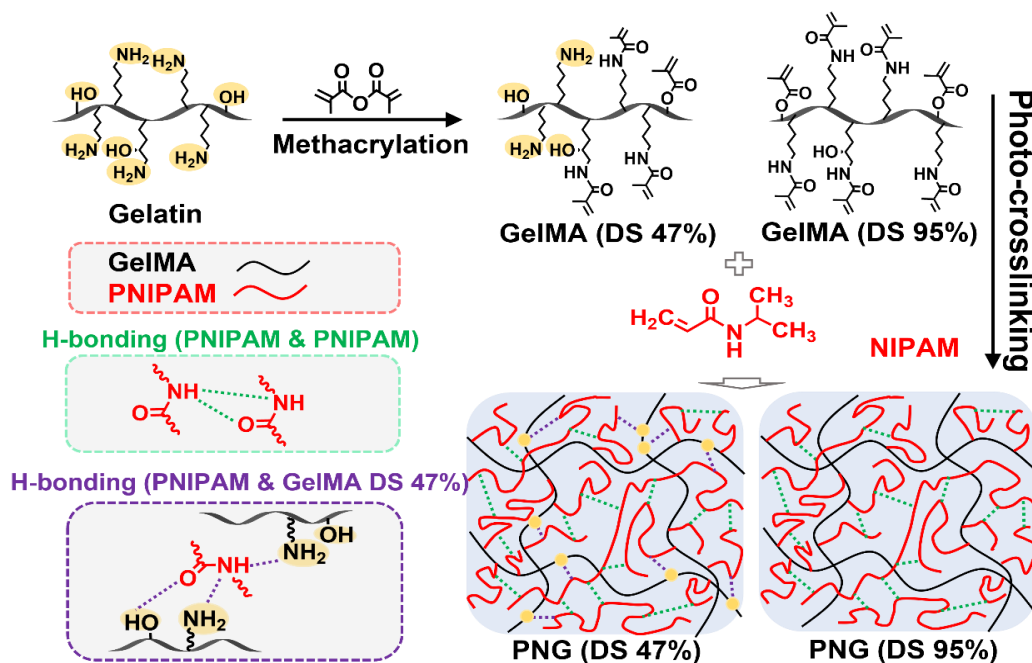


圖 3.2. PNIPAM-GelMA (PNG) 水凝膠的交聯結構假設圖。以不同取代度 GelMA 製作的 PNG 水凝膠之結構示意圖 (光交聯後)。圖中以虛線表示不同官能基之間形成的氫鍵作用。

3.2. PNG 水凝膠的優化

PNG 水凝膠之製備流程如圖 3.3A 所示。首先，將 NIPAM 與 GelMA 混合，製備總固體含量 20 wt% 的 PNG 前驅液。接著將前驅液儲存於 4 °C 下，形成可逆的物理凝膠並獲得注射能力。最後，於 4 °C 下對前驅液進行紫外光（波長 365 nm）照射，形成 PNG 水凝膠。PNG 水凝膠配方之初步優化係基於數項性能來進行評估，包括前驅液在 4 °C 下的流動特性（即物理凝膠能否通過 23 G 針頭進行注射，圖 3.3B）、光交聯後的 PNG 水凝膠在 25 °C 下的自癒合能力（即水凝膠切碎後能否自我修復，圖 3.3C），以及交聯結構在 25 °C 與 37 °C 溫度變化下的溫度響應性溶脹/去溶脹特性（圖 3.3D）。

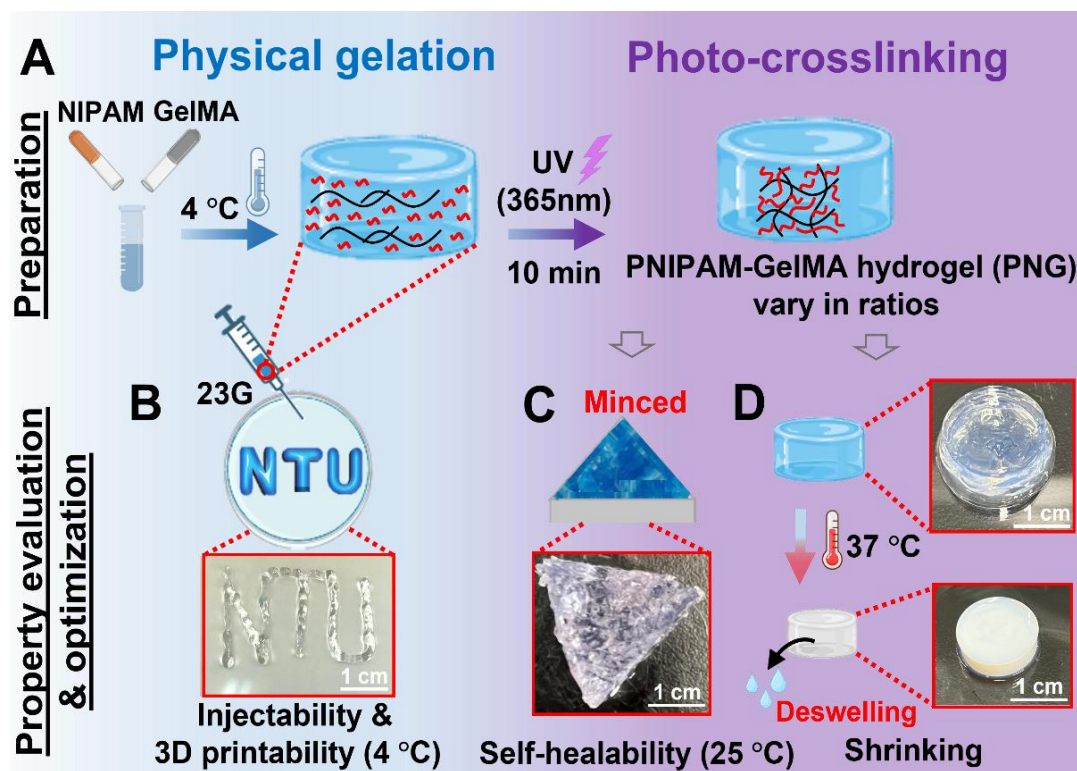


圖 3.3. PNG 水凝膠之製備與配方優化。(A) PNG 水凝膠係透過將 NIPAM-GelMA 前驅液（4 °C 下為物理凝膠）於 4 °C 下進行光交聯反應所製備。(B) 評估了前驅液在 4 °C 下的可注射性（能否通過 23G 針頭）。(C、D) 評估了光交聯後水凝膠在 25 °C 下之自癒合能力，和 25 °C 與 37 °C 交替條件下之循環溫度響應性溶脹/去溶脹行為。

表 3.1 彙整了性能評估結果。使用 GelMA DS 95% 之組別，GelMA 含量低於 3 wt% 時，於低溫下無法形成穩定之物理凝膠；而 GelMA 含量過高時則會難以注射。經光交聯產生的水凝膠展現出自癒合能力，但是當 GelMA (DS 95%) 含量超過 3 wt% 時，自癒合性質即明顯下降。為了在保留 GelMA 成分的同時兼顧自癒合能力，採用較低取代度之 GelMA 似乎是更有利的。在使用 GelMA (DS 47%) 的配方中，GelMA 含量 3-5 wt% 之水凝膠均展現出良好的自癒合特性。

表 3.1. PNG 水凝膠之性質評估與組別優化。流動性評估（測試 1）是觀察前驅液在光交聯前於 4 °C 之外觀與能否通過針頭注射。自癒合能力評估（測試二）是觀察光交聯後水凝膠碎片在 25 °C 下的修復狀態。根據表中結果，通過上述兩項測試之 PNG3、PNG'3、PNG'4 和 PNG'5 被選定作為後續研究之主要實驗對象。

組別	成分 (wt %)			評估*	
	NIPAM	GelMA (DS 95%)	GelMA (DS 47%)	測試 1	測試 2
PN	20	0	0	溶膠狀態	可癒合
PNG1	19	1	0	溶膠狀態	可癒合
PNG2	18	2	0	溶膠狀態	可癒合
PNG3	17	3	0	可注射凝膠	可癒合
PNG4	16	4	0	可注射凝膠	仍具有裂縫
PNG5	15	5	0	可注射凝膠	呈碎片狀
PNG10	10	10	0	不易注射	呈碎片狀
PNG'3	17	0	3	可注射凝膠	可癒合
PNG'4	16	0	4	可注射凝膠	可癒合
PNG'5	15	0	5	可注射凝膠	可癒合
PNG'6	14	0	6	可注射凝膠	仍具有裂縫



經初步篩選後，選定 PNG3、PNG'3、PNG'4 及 PNG'5 等配方進行後續優化，並測量其溶脹率與凝膠分率，結果如表 3.2 所示。

表 3.2. 通過初步篩選的 PNG 水凝膠組別之凝膠分率與溶脹率。

組別	成分 (wt%)			凝膠分率 (%)	溶脹率 (%)
	NIPAM	GelMA (DS 95%)	GelMA (DS 47%)		
PNG3	17	3	0	86.93 ± 0.79	116.24 ± 3.18
PNG'3	17	0	3	82.35 ± 3.36	214.82 ± 3.49
PNG'4	16	0	4	79.10 ± 1.39	194.12 ± 3.54
PNG'5	15	0	5	77.13 ± 0.96	177.39 ± 3.67

四種選定的 PNG 水凝膠組別在 37 °C 水中皆顯示出相似的溫度響應性去溶脹行為（圖 3.4A）。水凝膠在去溶脹/再溶脹循環中展現穩定之可逆收縮-膨脹行為（以 PNG'4 為例，圖 3.4B）。

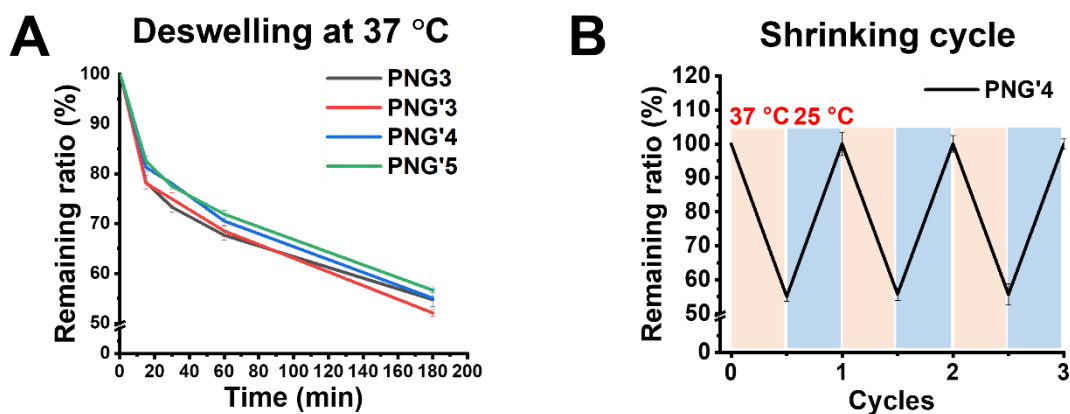


圖 3.4. PNG 水凝膠的溫度響應特性。(A) 將 PNG 水凝膠浸入 37 °C 水中使其去溶脹，並使用剩餘比例作為量化指標。(B) PNG'4 水凝膠在 25 °C 和 37 °C 水中進行三輪以上的去溶脹/再溶脹測試。

3.3. PNG 前驅液與水凝膠之流變性質分析

表 3.3 總結了初步篩選的 PNG 前驅液與其光交聯後水凝膠之流變數據。在溫度掃描實驗中，觀察到 PNG3、PNG'3、PNG'4 及 PNG'5 前驅液皆可於溶膠-凝膠轉變溫度下形成物理凝膠。以 PNG'4 前驅液為例，在溫度低於 19.4 °C 時即轉變為凝膠狀（圖 3.5A）。為了進一步評估前驅液於溶膠-凝膠轉變溫度範圍內之列印性，對其進行穩定剪切測量。所有 PNG 前驅液皆展現剪切稀化行為，顯示其黏度隨剪切速率增加而下降，如圖 3.5B 中 PNG'4 的情況所示。PNG 系統經紫外光照射交聯 10 分鐘後，儲存模量 (G') 會發生明顯上升並超越損失模量 (G'')，以 PNG'4 為例，其 G' 達到約 13 kPa（圖 3.5C）。頻率掃描實驗進一步證實 PNG 水凝膠之穩定性，例如 PNG'4 水凝膠於 0.1 Hz 至 50 Hz 頻率範圍內皆維持穩定之凝膠模量（圖 3.5D）。應變掃描結果顯示，當應變超過破壞閾值時，所有水凝膠樣品之 G' 依然接近 G'' ，此現象在 GelMA DS 47% 的配方中（如 PNG'3、PNG'4、PNG'5）中更為明顯（圖 3.5E 和圖 3.6(B, C)）。值得注意的是，四組 PNG 水凝膠皆呈現明顯之線性黏彈性區間（LVR），例如 PNG'4 的 LVR 範圍可達 240% 應變（圖 3.5E [(i) 標記的範圍]）。在 LVR 區間內，水凝膠展現高度彈性，其內部結構在外加應變下會發生可逆變形，當應變移除後可恢復原來的形狀而不會受到破壞。此寬廣之應變範圍亦代表 PNG 水凝膠具有良好的韌性。

PNG 水凝膠之自癒合表現係透過破壞-癒合循環實驗進行評估。在初步篩選出的四組配方中，PNG'4 水凝膠展現出顯著之自癒合能力，其自癒合效率約 87%（圖 3.5F）。由於 PNG'4 同時具備最佳的流變性質與較高的自癒合效率，故用作後續主要研究中。同時，雖然 PNG3、PNG'3 與 PNG'5 為次佳配方，但仍展現一定範圍內之線性黏彈性區間（LVR），其應變範圍分別可達 130%、250% 與 150%，而破壞應變分別約為 320%、560% 與 520%，如圖 3.6 所示。相較之下，該三組配方之自癒合能力均低於 PNG'4（表 3.3）。此外，表中亦列出交聯後之純 20 wt% PNIPAM 水凝膠與 4 wt% GelMA 水凝膠之流變性質（圖 3.7），以供比較。

表 3.3. 經初步篩選之 PNG 組別的流變性質總結。

組別	凝膠-溶膠 轉變溫度 (°C)	黏度 斜率	儲存模量 (kPa)	破壞應變 (%)	自癒合效率 (%)
PN	N/A	N/A	1.2	160	100
GelMA	28.1	-0.81763	0.2	582	N/A
PNG3	17.1	-0.86327	18	320	53.2
PNG'3	16.7	-0.90613	8.5	560	71.5
PNG'4	19.4	-0.94292	13	535	86.2
PNG'5	21.1	-1.01684	17	517	60.9

*PN 表示由 20 wt% NIPAM 溶液經光交聯所得之水凝膠；GelMA 表示由 4 wt% GelMA (DS 47%) 溶液經光交聯所得之水凝膠。PNG 水凝膠之組成詳見表 3.2。

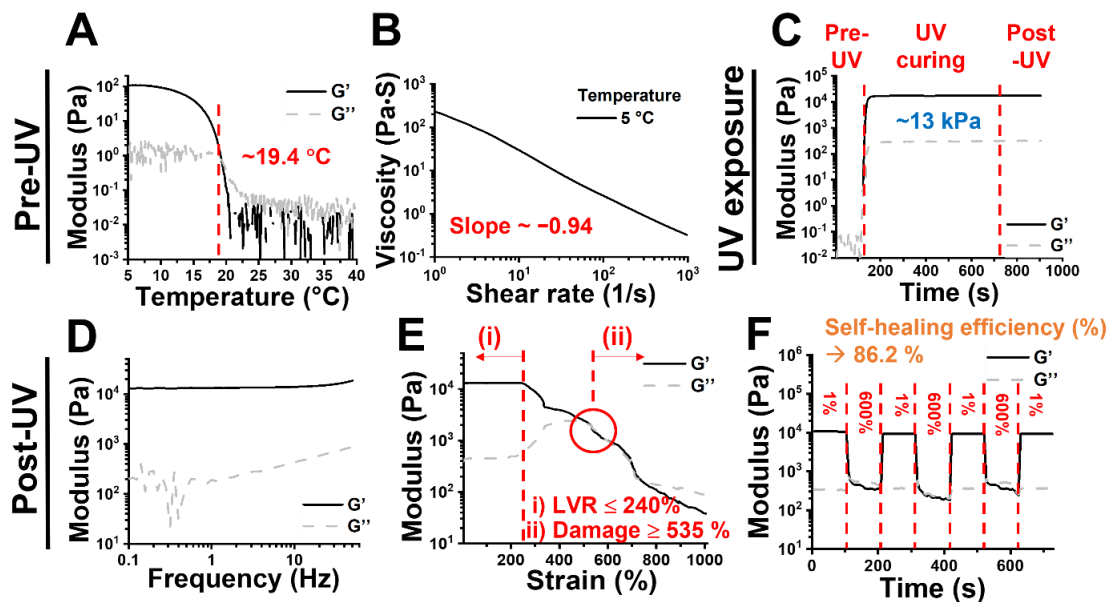


圖 3.5. PNG'4 前驅液與其光交聯後水凝膠之流變行為。以儲存模量 (G') 與損失模量 (G'') 表示。(A) PNG'4 前驅液之溫度掃描測試於 5 °C 至 40 °C 間進行，測試條件為頻率 1 Hz、應變 1%。(B) 前驅液於 5 °C 進行之穩態剪切黏度測試，剪切速率範圍為 0.3 s^{-1} 至 1000 s^{-1} 。(C) 時間掃描實驗於 25 °C、頻率 1 Hz、應變

1% 下進行，用以觀察紫外線照射引起的流變學變化。(D) 光交聯後 PNG'4 水凝膠之頻率掃描實驗於 25 °C、應變 1% 下進行，測試頻率範圍為 0.1–50 Hz。(E) 光交聯後 PNG'4 水凝膠之應變掃描實驗於 25 °C、頻率 1 Hz 下進行，動態應變範圍為 0.1% 至 1000%。於 535% 應變處觀察到臨界破壞應變，另可見明顯之線性黏彈性區間 (LVR) 的應變範圍高達 240% 應變。此外，在 535% 至 740% 應變範圍內， G' 與 G'' 趨近一致。(F) 破壞-癒合循環測試於 1 Hz 頻率下進行，振盪應變於 1% 與 600% 間交替切換。

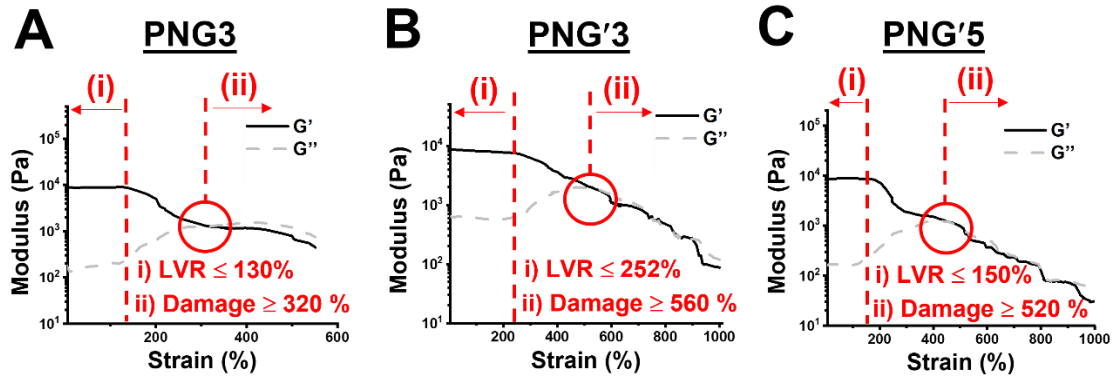


圖 3.6. 光交聯後 PNG 水凝膠之流變性質。以上應變掃描實驗於 25 °C、頻率 1 Hz 下進行，動態應變範圍為 0.1% 至 1000%。(A) PNG3 水凝膠之破壞應變約為 320%，其線性黏彈性區間 (LVR) 可達 130% 應變。(B) PNG'3 水凝膠之破壞應變為 560%，LVR 區間延伸至約 252% 應變。(C) PNG'5 水凝膠之破壞應變為 520%，其 LVR 區間可達 150% 應變。特別的是，PNG'3 與 PNG'5 水凝膠在超過臨界破壞應變後，其 G' 與 G'' 仍非常接近，直到約 900% 應變。

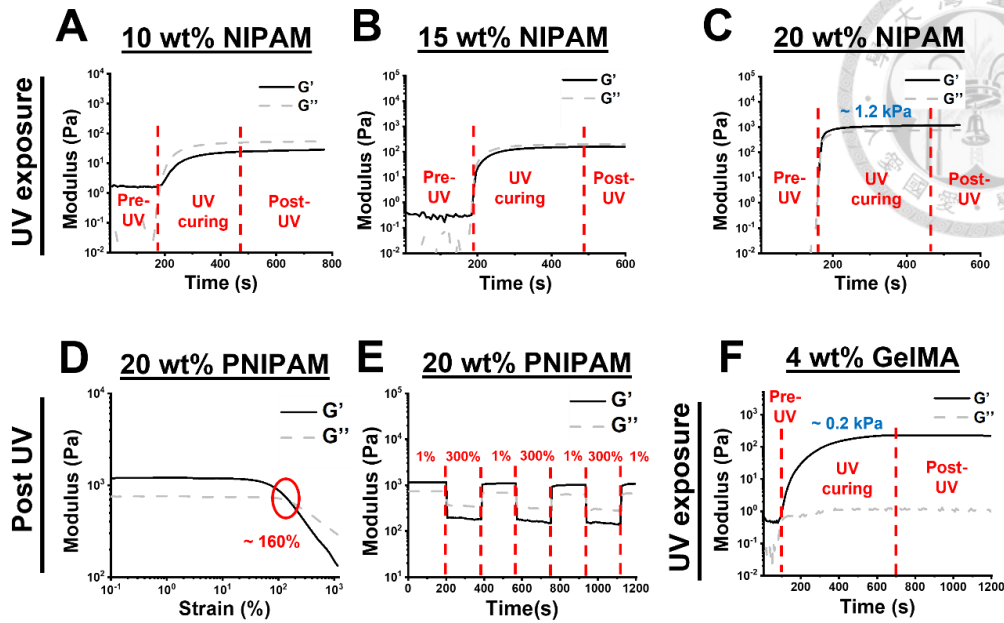


圖 3.7. 純 NIPAM 溶液和純 GelMA 溶液於光交聯前後之流變性質。針對 (A) 10 wt% (B) 15 wt% 和 (C) 20 wt% NIPAM 溶液進行紫外光照射時間掃描實驗，測試條件為 25 °C、頻率 1 Hz、應變 1%。(D) 20 wt% PNIPAM 水凝膠之應變掃描實驗，測試條件為 25 °C、頻率 1 Hz，動態應變範圍為 0.1% 至 1000%；觀察到破壞應變約為 160%。(E) 20 wt% PNIPAM 水凝膠之破壞-癒合循環測試，測試條件為 25 °C、頻率 1 Hz，振盪應變於 1% 與 300% 間交替切換。(F) 4 wt% GelMA (DS 47%) 溶液於紫外光照射下之時間掃描實驗。

3.4. PNG 水凝膠之小角度 X 射線散射 (SAXS) 分析

圖 3.8(A-D) 繪製出 PNG'4 前驅液與其交聯後水凝膠之 1D SAXS 曲線，並與純 PNIPAM 水凝膠及 GelMA 水凝膠進行比較。散射向量 q 值介於 0.002 至 $0.02 \text{ \AA}^{-1}$ 定義為低 q 區域，而 $0.02 \text{ \AA}^{-1}$ 至 $0.2 \text{ \AA}^{-1}$ 則為高 q 區域。如圖 3.8A 所示，純 20 wt% PNIPAM 水凝膠在低 q 區域中，隨著溫度上升，散射強度先略為下降後再上升，反映出 PNIPAM 交聯網絡因收縮與緊密排列所造成之結構變化。在高 q 區域中，PNIPAM 鏈段間開始形成分子內氫鍵，導致結構異質性與聚集行為的產生。圖 3.8B 為 4 wt% GelMA 水凝膠於不同溫度下之 SAXS 散射圖譜，於 $0.03 \text{ \AA}^{-1}$ 處之散射峰隨溫度升高略微增強，推測此處與高溫誘導之螺旋-線圈

轉換 (Helix-coil transition) 導致的高分子鏈尺度縮小有關。圖 3.8C 顯示 PNG'4 前驅液於加熱過程中的 SAXS 曲線，結果顯示在低 q 區域中散射強度隨溫度上升而增加，且於約 40°C 時在 $0.006\text{ \AA}^{-1}$ 附近出現一個肩峰 (shoulder)。圖 3.8D 為光交聯後 PNG'4 水凝膠之 SAXS 曲線，結果顯示加熱後低 q 區域之散射強度增加，並於 $0.003\text{ \AA}^{-1}$ 與 $0.006\text{ \AA}^{-1}$ 處出現兩個肩峰。其中， $0.003\text{ \AA}^{-1}$ 肩峰的出現 (與前驅液相比) 推測為經交聯後新形成之大尺度結構，其對應特徵尺寸約介於 200.3 nm 至 104.1 nm ，顯示光交聯誘導了新型聚集結構的生成。

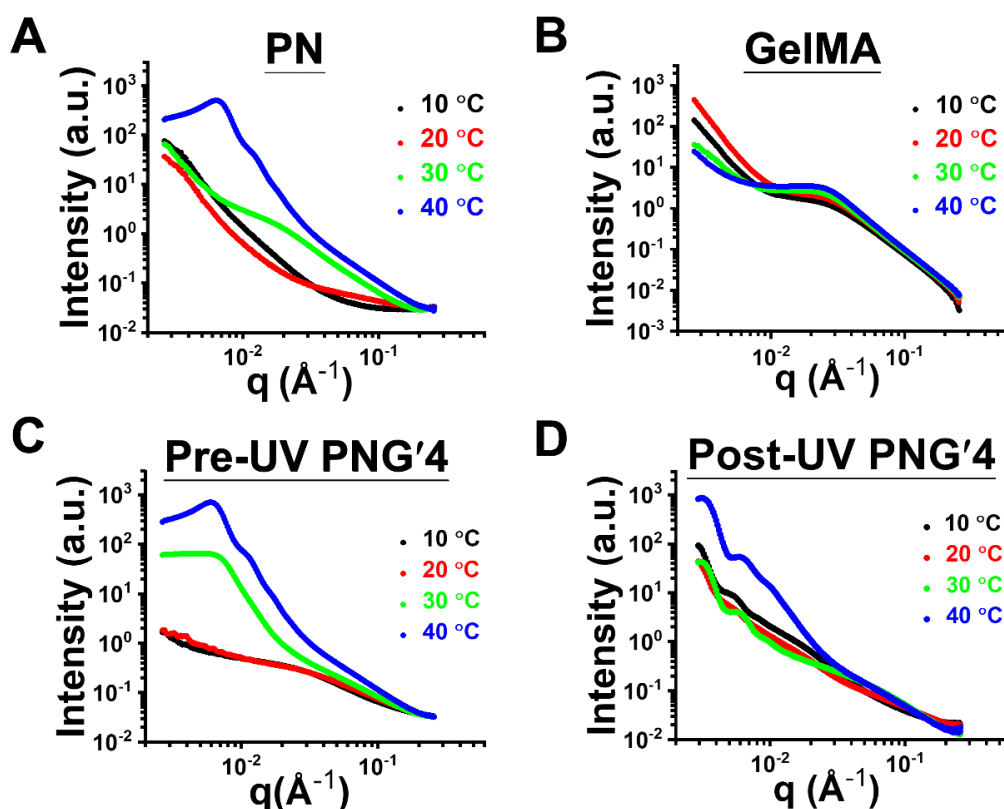


圖 3.8. PNIPAM、GelMA 水凝膠以及 PNG'4 前驅液與水凝膠之 SAXS 分析。

(A) 純 20 wt% PNIPAM (PN) 水凝膠於 10°C 至 40°C 間進行階段性加熱時所獲得之 SAXS 圖譜。(B) 4 wt% GelMA 水凝膠於 10°C 至 40°C 溫度範圍內所量測之 SAXS 圖譜。(C) 不同溫度下 PNG'4 前驅液所量測之 SAXS 圖譜。(D) PNG'4 水凝膠於各溫度條件下所獲得之 SAXS 圖譜；該水凝膠係於 4°C 下經紫外光交聯製備而成。

SAXS 散射曲線以公式(4)至(9)進行模型擬合，其擬合曲線如圖 3.9 所示。所使用之擬合模型包含球形模型 [公式(5)]，結合硬球交互作用模型 [公式(7)]，用以描述 PNIPAM 聚集體及其間之相關性；同時亦使用[公式(9)]描述結構長度 ξ 與 Ξ 的熱擾動行為。總而言之，實驗所得 SAXS 曲線與擬合結果展現良好一致性。表 3.4 彙整了加熱過程中所擷取之關鍵參數，包括團簇半徑、PNIPAM 團簇間之靜態相關長度 (correlation length)，以及 GelMA 與 PNIPAM 鏈段間之動態相關長度。結果顯示，PNG'4 水凝膠之團簇半徑在 10 °C 至 40 °C 間隨溫度上升而逐漸減小，唯於 20 °C 時略有例外。靜態相關長度是用來表示 PNIPAM 團簇間的平均相關距離，因此隨溫度上升而逐漸增大。動態相關長度是用來表示 GelMA 或 PNIPAM 鏈段間的平均相關距離，則在溫度從 10 °C 上升至 30 °C 間逐漸下降，但在升至 40 °C 時再度上升。

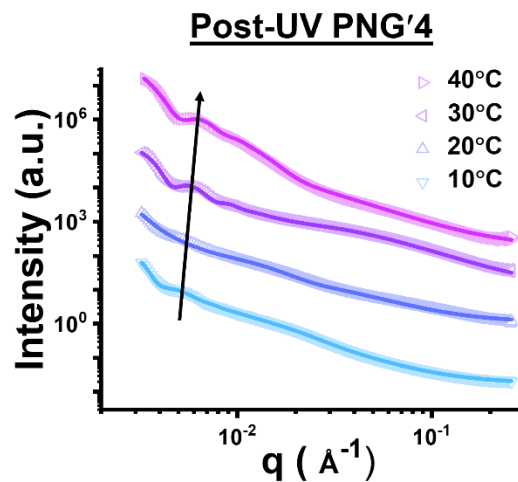


圖 3.9. PNG'4 水凝膠於 10–40 °C 溫度範圍內之 SAXS 實驗曲線與擬合結果。圖中所示為散射數據(符號)與對應之擬合曲線。將擬合曲線進行垂直排列以供比較。隨著溫度上升，其低 q 區域 ($0.005\text{--}0.006\text{ \AA}^{-1}$) 之散射特徵逐漸明顯，如圖中箭頭所示。

表 3.4. PNG'4 水凝膠在不同溫度 (10 °C 至 40 °C) 經模型擬合所獲得之參數。

組別	Cluster radius (nm)	Static correlation length Ξ (nm)	Dynamic correlation length ξ (nm)
PNG'4 (10 °C)	107.85 $\pm$ 2.95	8.11 $\pm$ 0.82	13.85 $\pm$ 0.37
PNG'4 (20 °C)	71.16 $\pm$ 9.18	11.44 $\pm$ 0.64	3.95 $\pm$ 0.18
PNG'4 (30 °C)	93.98 $\pm$ 3.78	13.22 $\pm$ 1.36	2.81 $\pm$ 0.04
PNG'4 (40 °C)	83.84 $\pm$ 1.14	15.72 $\pm$ 0.53	5.33 $\pm$ 0.46

根據 SAXS 數據與擬合參數，在圖 3.10 提出 PNG'4 水凝膠之交聯結構模型及其在不同溫度下可能出現之結構變化。圖 3.10A 說明於 4 °C 下進行 UV 照射時，PNG'4 前驅液的結構演變。在光交聯前，GelMA 鏈段與 NIPAM 單體於溶液中呈隨機分布；於 UV 照射過程中，GelMA 鏈段形成共價鍵結，而 NIPAM 單體則聚合成 PNIPAM，並部分接枝於 GelMA 鏈段上形成 PNIPAM 側鏈。光固化後，GelMA 形成穩定的共價交聯網絡，而 PNIPAM 側鏈可能產生互鎖 (interlocking) 進而促使團簇生成 (初始尺寸約為 210 nm)。圖 3.10B 呈現光交聯後之 PNG'4 水凝膠於 10 °C 至 40 °C 加熱過程中之結構變化。在 20 °C 時，由於溫度高於 GelMA 的最高臨界溶解溫度 (UCST)，GelMA 的線性-盤曲 (linear-coils) 結構會部分解開，導致團簇尺寸縮小 (約為 140 nm)。當溫度超過 30 °C 時，PNIPAM 的最低臨界溶解溫度 (LCST) 會導致 PNIPAM 側鏈及團簇產生明顯收縮，最終團簇尺寸約為 167 nm。

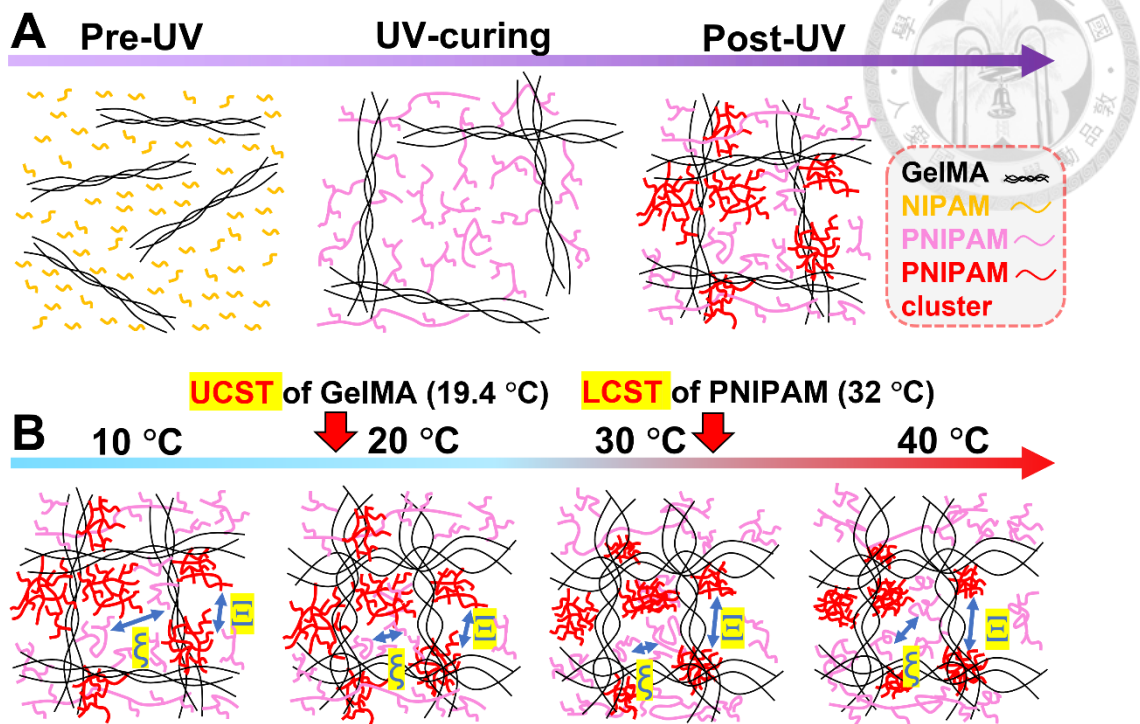


圖 3.10. PNG'4 水凝膠結構之假設圖。(A) 水凝膠於 4 °C 下光交聯前後之結構變化示意圖。光交聯後,PNIPAM 側鏈隨機形成團簇結構。(B) 不同溫度條件下 PNG'4 水凝膠結構之變化。於 10 °C 加熱至 40 °C 的過程中,水凝膠網絡中 PNIPAM 團簇間之靜態相關長度 (Ξ) 隨溫度上升而逐漸增加,而 GelMA 和 PNIPAM 間之動態相關長度 (ξ) 則於 10 °C 至 20 °C 間急劇下降。

3.5. 紫外光固化後的 3D 列印 PNG 水凝膠之針頭注射性

3D 生物列印機可以用來將前驅液製造成塊狀 PNG 水凝膠。圖 3.11A 顯示 PNG'4 水凝膠之列印解析度。使用 80 μm 噴嘴列印所得之列印絲平均直徑約為 100 μm , 而使用 210 μm 噴嘴列印之列印絲平均直徑約為 260 μm 。

除了 3D 列印外,經紫外光固化之 PNG 水凝膠亦具備針頭注射性與形狀回復能力。為驗證此特性,列印了一塊水凝膠,如圖 3.11B 所示先使用 210 μm 噴嘴將 PNG'4 前驅液列印為片狀結構,並於 4 °C 堆疊兩層後獲得約 0.5 mm 厚度。列印結構隨後以紫外光照射 10 分鐘固化成片狀水凝膠。此水凝膠片於 25 °C 被捲成圓柱狀,並置於 37 °C 空氣中靜置 5 分鐘。接著將圓柱狀水凝膠置入注射器

內，並將其以水透過 17G（內徑 1.067 mm）針頭手動擠出。擠出後，水凝膠可於 25 °C 回復為原先片狀結構。圖 3.11C 顯示 UV 交聯後水凝膠片之俯視與側視圖。在 37 °C 下，圓柱狀水凝膠體積收縮至原始體積之約 55%；注射後，片狀水凝膠之體積可回復至原始體積之約 115%。

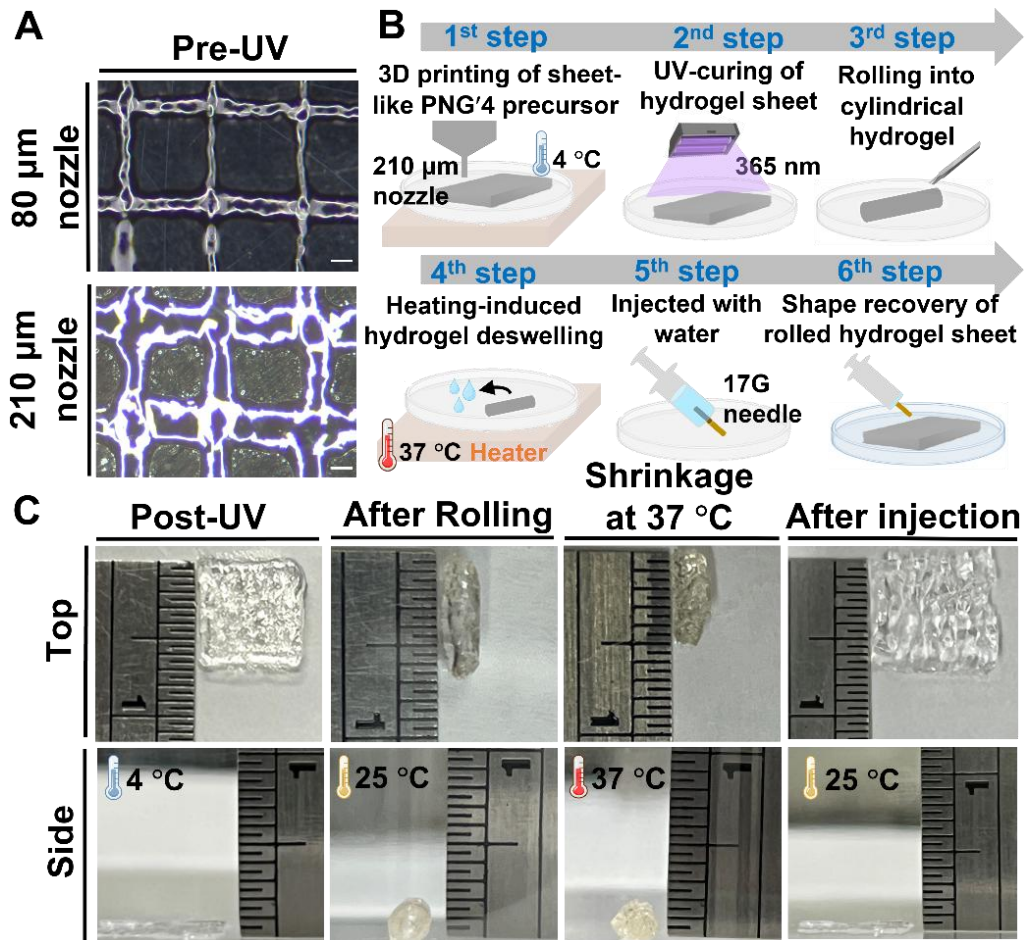


圖 3.11. PNG 水凝膠之 3D 列印性、針頭注射性與形狀回復能力。(A) 透過 80 μm 或 210 μm 噴嘴列印 PNG'4 前驅液所形成的列印絲之顯微影像（比例尺= 200 μm ）。(B) 示意圖描繪了製備 PNG'4 水凝膠片之 3D 列印流程與紫外光固化後水凝膠片之針頭注射性。(C) 捲起的水凝膠片於 37 °C 空氣環境下之俯視與側視圖，以及經由 17G 注射器針頭注射後在室溫下回復之片狀水凝膠結構。

3.6. PNG/GelMA 雙層水凝膠之製備與特性分析

圖 3.12 顯示 PNG/GelMA 雙層水凝膠的製備流程與其受溫度變化引發之致動行為。為優化 GelMA 被動層之濃度，評估了雙層水凝膠於 25 °C 與 37 °C 下之彎曲角度變化(見表 3.5)，其彎曲角度之計算方法如圖 3.12A 所示。結果顯示，以 7.5 wt% GelMA 製作之被動層表現出最大的角度變化，而 5 wt% 與 10 wt% GelMA 被動層則呈現略低之彎曲幅度。特別的是，三組雙層水凝膠皆表現出雙向致動特性，即於 37 °C 彎曲角為正，於 25 °C 彎曲角為負。當主動層選用 PNG'4、被動層使用 7.5 wt% GelMA 時，可獲得最佳致動表現，其彎曲角分別於 37 °C 達 ~420°，於 25 °C 為 -340°，因此選定該組為最佳組別進行後續測試。此外，本研究亦利用 Euler-Bernoulli 樑理論對致動器進行力學估算。結果顯示，該雙層致動器於 37 °C 時可輸出約 1.1 mN 之端部等效力，而於 25 °C 時則約為 0.9 mN。

表 3.5. 以不同濃度 GelMA 被動層所製備的雙層水凝膠之彎曲角度。於 37 °C 與 25 °C 水中進行，對照組配方參考自先前文獻 [11]。

組別	Deswelling (37 °C)	Reswelling (25 °C)
	彎曲角度 (°)	彎曲角度 (°)
主動層: PNG'4 水凝膠 被動層: GelMA 水凝膠 (5 wt%)	361.66 ± 5.13	-332.75 ± 7.76
主動層: PNG'4 水凝膠 被動層: GelMA 水凝膠 (7.5 wt%)	420.25 ± 9.07	-347.67 ± 7.13
主動層: PNG'4 水凝膠 被動層: GelMA 水凝膠 (10 wt%)	386.50 ± 5.29	-250.66 ± 8.80
對照組 (參考文獻 [11]) 主動層 (GN2 水凝膠): GelMA DS 95% (2.5 wt%) + NIPAM (7.5 wt%) 被動層: GelMA 水凝膠 (7.5 wt%)	397.33 ± 3.77	281.56 ± 6.97

* Deswelling: 去溶脹, Reswelling: 再溶脹

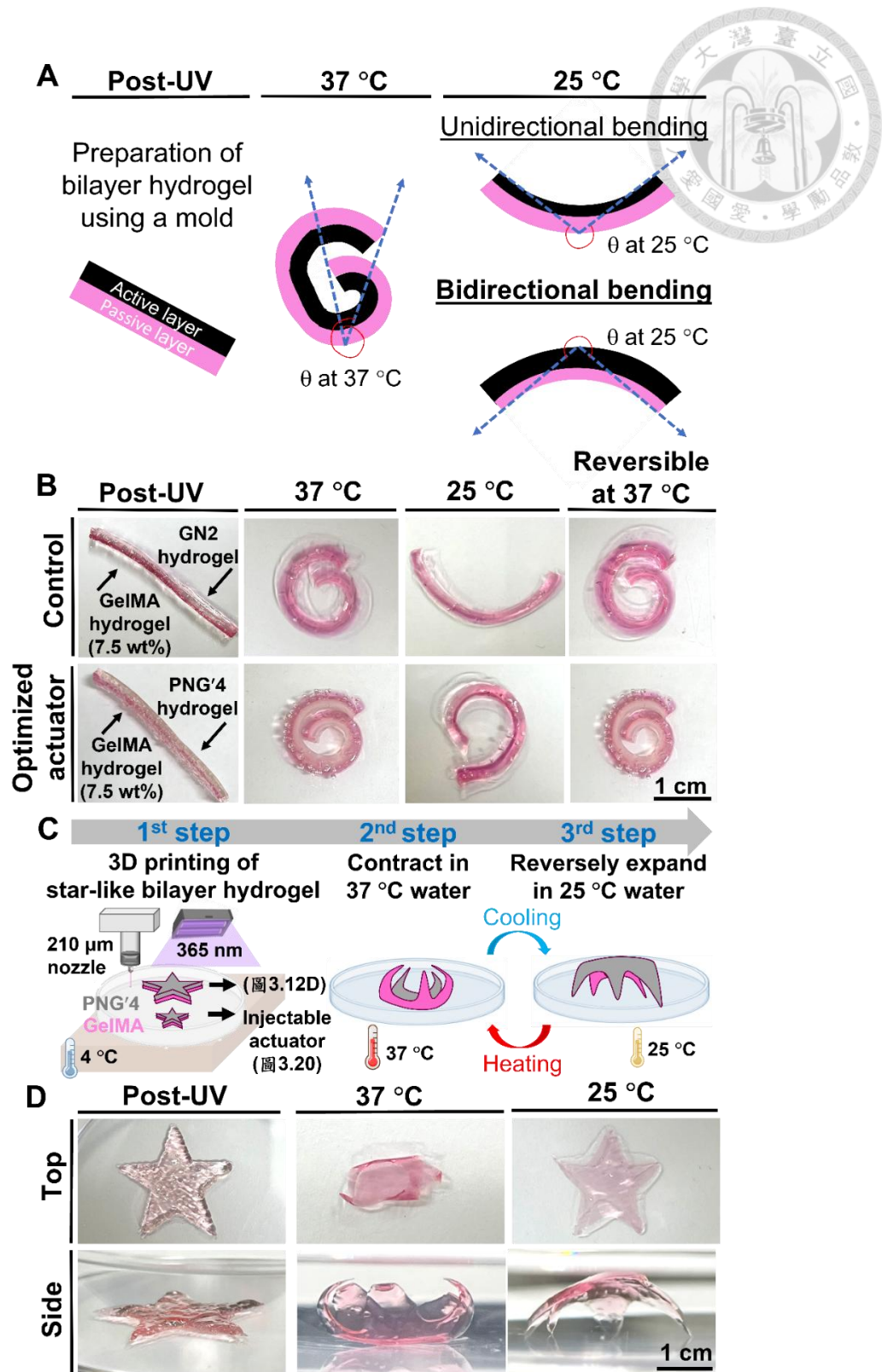


圖 3.12. 雙層水凝膠致動器之致動行為。兩組雙層水凝膠中的被動層均以 Safranin-O 染色以利觀察（比例尺= 1 cm）。(A) 以模具鑄造的條狀雙層水凝膠之彎曲角度測量方法示意圖。(B) 新開發之雙層水凝膠致動器與對照組致動器（表 3.6）在

25 °C 下皆維持筆直狀態。於 25 °C 與 37 °C 水中進行循環彎曲測試時，對照組呈現“6-微笑-6”的形狀轉變，顯示其為單向彎曲；相比之下，新開發之 PNG'4/GelMA 雙層水凝膠致動器則展現“6-9-6”的形狀轉變，顯示其在 25 °C 水中再溶脹時會朝向被動層進行彎曲，具備雙向致動能力。(C) 大尺寸和小尺寸的星形雙層水凝膠致動器之製備流程示意圖。(D) 以 3D 列印製備的星形雙層水凝膠致動器之俯視與側視圖。該致動器 (PNG'4/GelMA) 在 37 °C 水中收縮為花狀結構，並於 25 °C 水中反向展開成蜘蛛狀。

為驗證致動器之可逆性，將雙層水凝膠致動器置於 25 °C 與 37 °C 水中交替轉換進行五次循環測試。表 3.6 列出五次連續循環中所量測之彎曲角度，其餘循環的彎曲角度維持相似。實驗所拍攝之致動圖像如圖 3.12B 所示。對照組為文獻報導之雙層水凝膠致動器 (GN2/GelMA) [11]。實驗結果顯示，當暴露於 37 °C 環境中，新開發之雙層結構會朝向主動層內彎，並因 PNIPAM 相轉變而導致主動層泛白；當轉移回 25 °C 水中時，致動器彎曲方向反轉，顯示出明顯的雙向致動行為，而對照組則維持單向彎曲。使雙層水凝膠致動器經過漸進式的溫度變化，以記錄其彎曲行為與反應時間，藉以評估其溫度誘導之致動特性（見圖 3.13）。所有測試皆使用於 25 °C 水中預先平衡至形狀穩定的完全水合樣品進行。當致動器浸入 25 °C 水中時，致動器初始表現出負彎曲角。隨著溫度逐漸升高至 40 °C，其彎曲角逐步上升，並在約 32 °C 時由負轉為正。相反地，在漸進式冷卻過程中，彎曲角則呈下降趨勢，並於溫度低於 32 °C 時恢復為負值。此外，致動器也浸入 PBS 溶液中並進行五次熱循環測試，其彎曲角在各循環間保持穩定，顯示出良好的致動穩定性。與在水中獲得的結果相比，在 PBS 環境中致動器於 37 °C 時的彎曲幅度呈現出明顯下降，而在 25 °C 時則略有減少（見表 3.7）。進一步的測試證實該致動器在 PBS 中經歷 50 次循環後仍能保持可逆的雙向彎曲，其彎曲幅度僅較首次循環出現輕微下降（圖 3.14）。

表 3.6. 具雙向致動能力的新型雙層水凝膠致動器之彎曲角度。於 37 °C 與 25 °C 水中反覆彎曲五個循環。自第二個循環起，水凝膠致動器所呈現之彎曲角度與第二個循環相近，顯示致動行為穩定。

組別	第一個循環		第二個循環		第三個循環		第四個循環		第五個循環	
	37 °C	25 °C	37 °C	25 °C	37 °C	25 °C	37 °C	25 °C	37 °C	25 °C
PNG'4/GelMA 雙層致動器	420 ± 9	-348 ± 7	416 ± 5	-336 ± 6	418 ± 4	-339 ± 6	421 ± 9	-341 ± 6	416 ± 5	-338 ± 6
控制組 [11] GN2/GelMA 雙層致動器	397 ± 4	282 ± 7	388 ± 7	276 ± 5	386 ± 5	278 ± 7	385 ± 5	280 ± 7	388 ± 7	279 ± 5

表 3.7. 雙層水凝膠致動器於 PBS 溶液中之循環彎曲角度變化。

組別	第一個循環		第二個循環		第三個循環		第四個循環		第五個循環	
	37 °C	25 °C	37 °C	25 °C	37 °C	25 °C	37 °C	25 °C	37 °C	25 °C
PNG'4/GelMA 雙層致動器 (在 PBS 溶液中)	281 ± 7	-323 ± 5	290 ± 6	-317 ± 5	283 ± 9	-315 ± 3	295 ± 6	-320 ± 4	289 ± 5	-324 ± 4

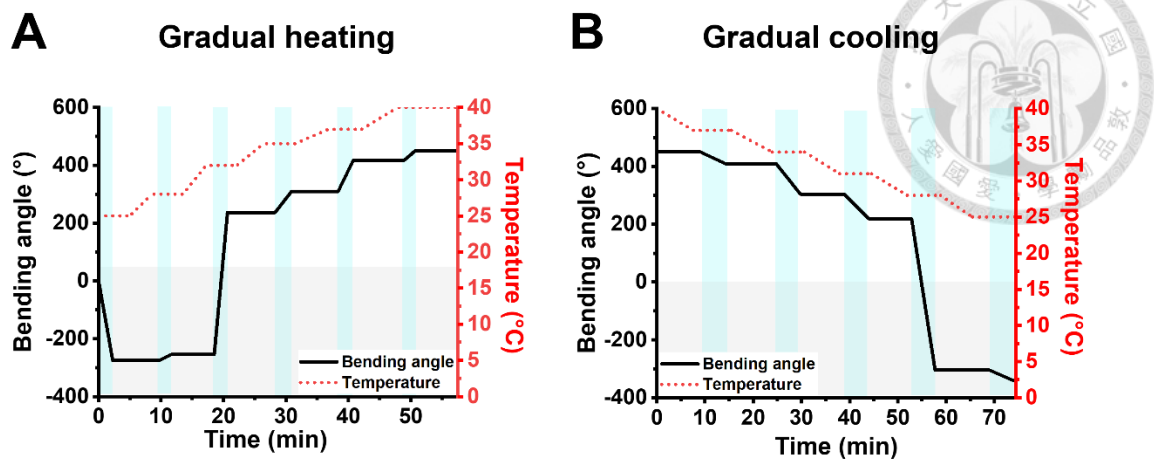


圖 3.13. 漸進式溫度調控下雙層水凝膠致動器的彎曲反應。淺藍色區域代表熱平衡後的反應時間區間，灰色背景區域則表示彎曲角為負值的範圍。(A) 致動器浸入 25 °C 水中後初始呈現負彎曲角，隨著溫度上升，彎曲角逐漸轉為正值，並於約 32 °C 附近達到轉換點。(B) 在冷卻過程中，彎曲角逐漸下降，並於約 32 °C 以下再度轉為負值。

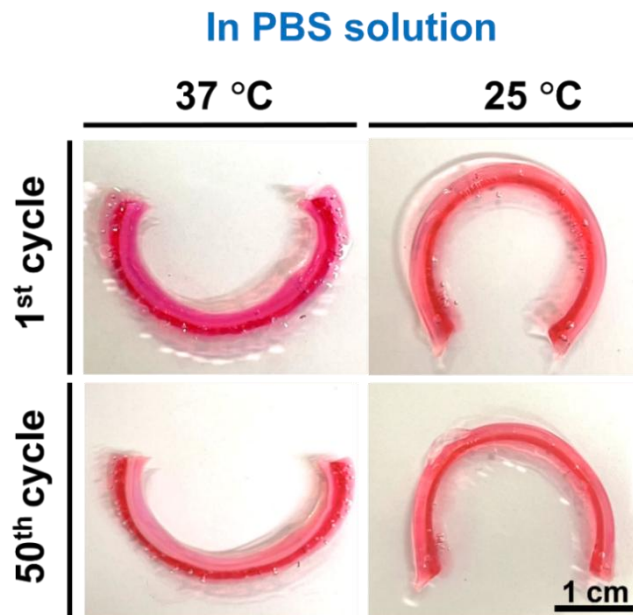


圖 3.14. PNG'4/GelMA 雙層水凝膠致動器於 PBS 溶液中的長期循環致動行為。為利於觀察形變，將被動層以 Safranin-O 染色（比例尺= 1 cm）。影像顯示致動器在 25 °C 與 37 °C 間進行第一與第五十次熱循環後的外觀。經 50 次循環後，水凝膠仍保持可逆的雙向彎曲。相較於首次循環，其彎曲幅度僅出現輕微的下降。

圖 3.12C 為不同尺寸之星形雙層水凝膠致動器的製備流程與其溫度依賴性雙向致動行為示意圖。首先以 $210\ \mu\text{m}$ 噴嘴擠出 7.5 wt% GelMA 作為被動層，再列印 PNG'4 前驅液作為主動層，經紫外光照射 10 分鐘形成雙層致動器。星形致動器可於 25°C 與 37°C 水中展現穩定之雙向致動。圖 3.12D 顯示以 $210\ \mu\text{m}$ 噴嘴列印之星形致動器。於 37°C 水中時，致動器會向內彎折，形成花朵狀結構；轉移至 25°C 水中後，彎曲方向反轉，呈現蜘蛛狀結構。為了列印更複雜的結構，本研究製備了葉形雙層水凝膠致動器（圖 3.15）。該結構保留了細緻的列印特徵，並同樣表現出可逆的雙向彎曲能力。此外，我們以 $210\ \mu\text{m}$ 噴嘴分別沿著 X 軸與 Y 軸方向列印，製備相同大小之條狀雙層水凝膠，並與模具製備之樣品進行比較。光交聯後條狀水凝膠的俯視顯微影像顯示，X 軸與 Y 軸列印樣品具有相似的表面孔隙結構，層間排列清晰且與列印方向平行。所有樣品皆於 25°C 與 37°C 水中進行致動測試。結果顯示 25°C 時，X 軸列印樣品的彎曲角度小於 Y 軸列印樣品與模具鑄造樣品（圖 3.16）。另以 $80\ \mu\text{m}$ 噴嘴列印尺寸相近之條狀雙層水凝膠，其在 25°C 與 37°C 下的彎曲角度均小於以 $210\ \mu\text{m}$ 噴嘴列印之樣品（圖 3.17）。

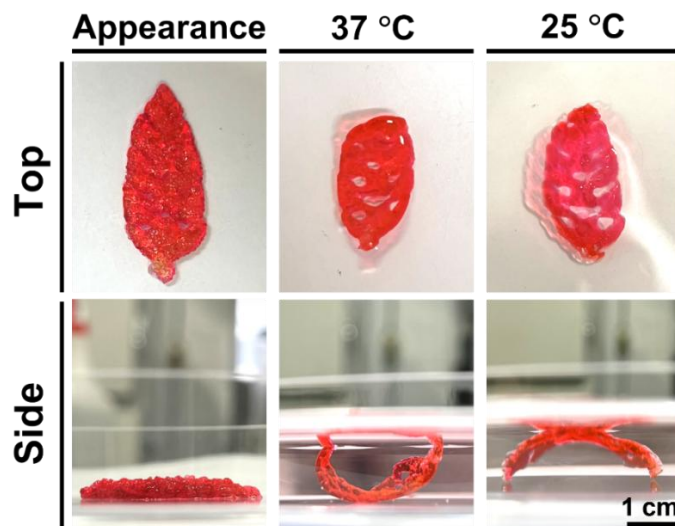


圖 3.15. 3D 列印製備之葉片狀雙層水凝膠致動器的彎曲行為。為利觀察，被動層以 Safranin-O 染色（比例尺= 1 cm）。該致動器在列印後仍保有完整的葉片狀幾何形貌，並於水中 25°C 與 37°C 間表現出可逆彎曲行為。

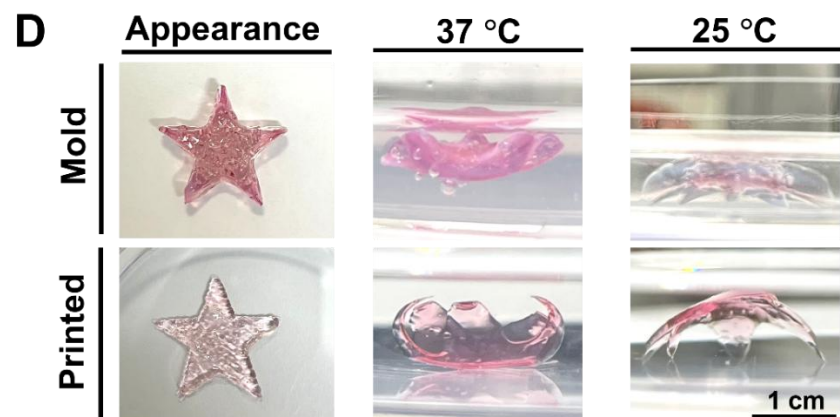
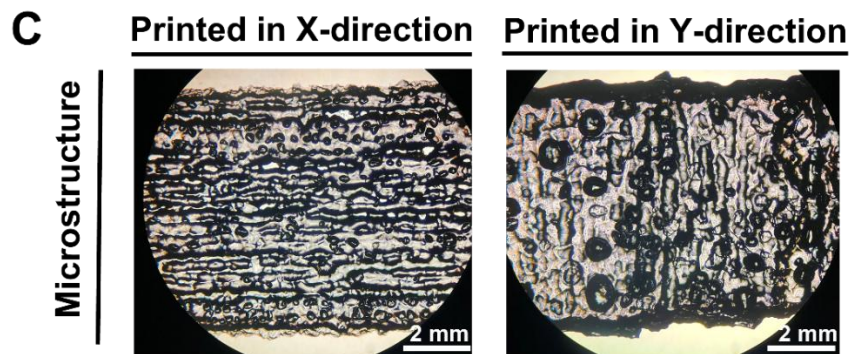
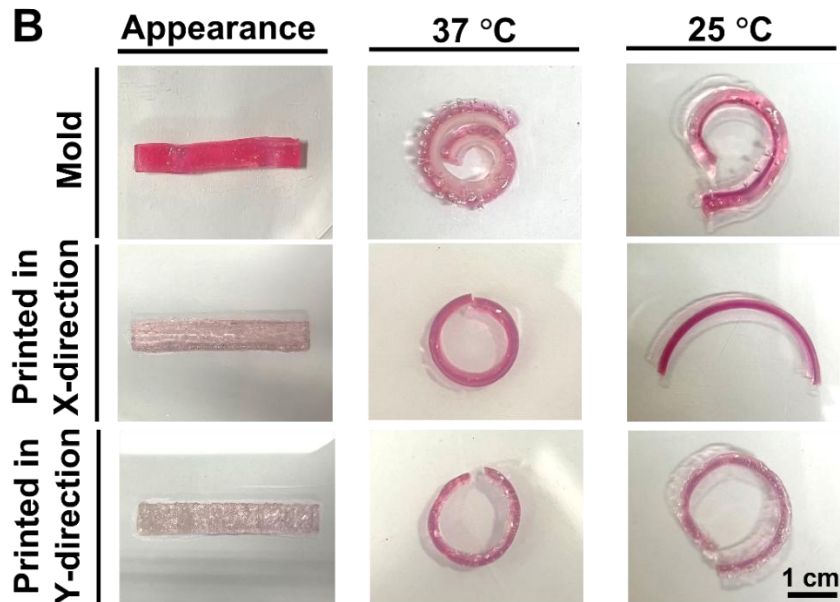
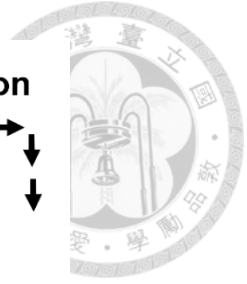
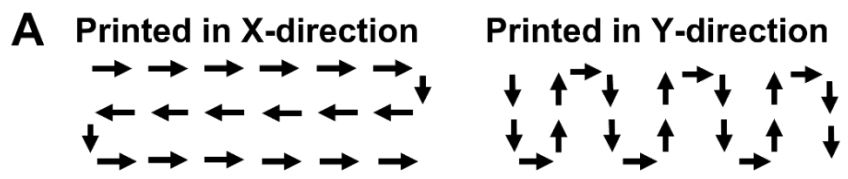


圖 3.16. 列印方向性對 PNG'4/GelMA 雙層致動器彎曲行為之影響。所有致動器的被動層均以 Safranin-O 染色以利觀察。(A) 條狀雙層水凝膠沿 X 軸或 Y 軸列印之

示意圖。(B) 圖片顯示以模具或 3D 列印製作之條狀致動器在 25 °C 與 37 °C 水中之雙向致動。沿 X 軸列印之條狀水凝膠於 25 °C 時顯示較小之彎曲角度。(C) 沿 X 軸與 Y 軸列印並經紫外光交聯之條狀水凝膠的光學顯微影像俯視圖。兩者呈現相似的表面孔隙，且層狀排列與列印方向平行。(D) 透過模具或 3D 列印製備之星形雙層致動器在 25 °C 與 37 °C 水中皆表現出類似的雙向彎曲行為。(B) 與 (D) 的比例尺為 1 cm，(C) 的比例尺為 2 mm。

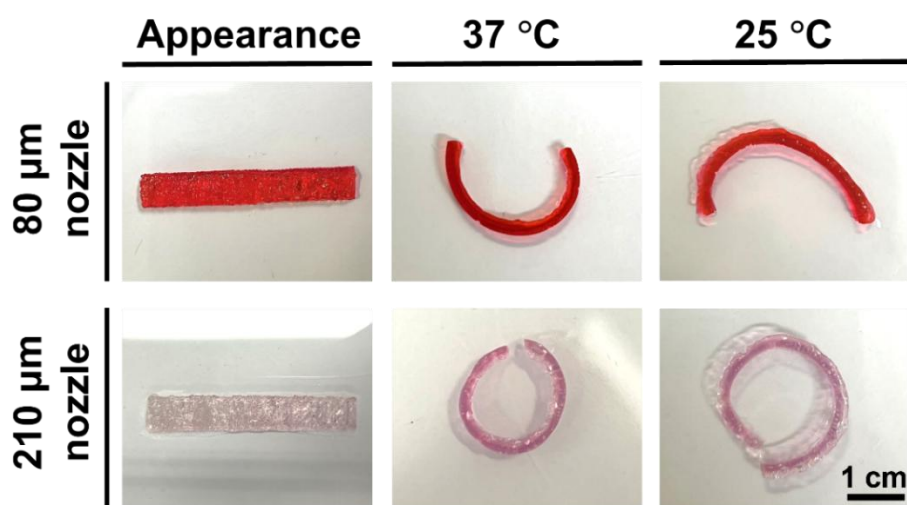


圖 3.17 列印噴嘴尺寸對 PNG'4/GelMA 雙層致動器彎曲行為之影響。用以評估列印解析度所造成之致動行為差異。兩者的被動層皆以 Safranin-O 染色以利觀察（比例尺=1 cm）。相比之下，使用 80 μm 噴嘴列印之條狀致動器在 25 °C 與 37 °C 下的彎曲角度皆小於使用 210 μm 噴嘴列印者。

此外，亦採用 myoblast 細胞株 C2C12 進行活/死細胞染色（圖 3.18A），評估紫外線固化後載細胞的 PNG'4 水凝膠之細胞相容性。與對照組相比，PNG'4 水凝膠中死細胞比例略高，然而大多數細胞仍維持活性，顯示具有適當的細胞相容性。進一步觀察細胞於兩種水凝膠中的長期增殖行為（圖 3.18B），結果顯示 GelMA 水凝膠中的細胞在 14 天後增殖率達 382%，而 PNG'4 水凝膠的增殖率亦達到 190%，證實 PNG'4 水凝膠具備細胞相容性。

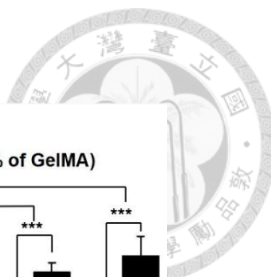


圖 3.18. PNG'4 和 GelMA 水凝膠之細胞實驗 (A) 螢光顯微影像分別顯示了嵌入 PNG'4 或 GelMA 水凝膠 1 小時的 C2C12 細胞之活／死細胞染色結果。綠色代表活細胞，紅色代表死細胞。(B) 以 CCK-8 檢測法評估嵌入 PNG'4 或 GelMA 水凝膠中的 C2C12 細胞之長期增殖行為，細胞增殖百分比係根據樣品之光密度扣除空白對照組（即不含細胞之水凝膠）後，再以各組於第 0 天之光密度數值進行標準化處理所得。*** 表示 $p < 0.001$ 。

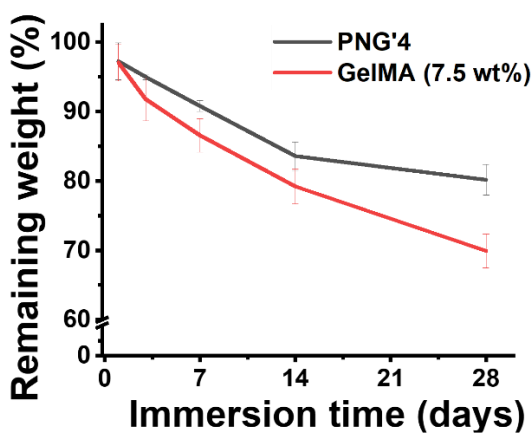


圖 3.19. PNG'4 與 GelMA 水凝膠之體外降解行為。該研究於 37 °C 磷酸鹽緩衝液 (PBS) 中進行，觀察期為 28 天。

3.7. 針頭注射性與注射後的 3D 列印水凝膠致動器之雙向致動能力

3D 列印 PNG/GelMA 雙層水凝膠的製備與致動策略如圖 3.20 所示。為展示其針頭注射性與雙向致動能力，本研究列印尺寸較小之星形水凝膠，如圖 3.20A 所示。首先，將 7.5 wt% GelMA 水凝膠以 210 μm 噴嘴擠出形成被動層，接續列印 PNG'4 前驅液作為主動層。完成列印後進行紫外光照射交聯，形成雙層水凝膠致動器。該星形水凝膠厚度約為 0.5 mm，其中主動與被動水凝膠各為單層堆疊，單層厚度約為 0.25 mm。致動器隨後被捲成圓柱狀，置於 37 $^{\circ}\text{C}$ 空氣中 5 分鐘後，裝入注射器並經由 17G (1.067 mm) 針頭注入 37 $^{\circ}\text{C}$ 水中。注射過程中，水凝膠收縮成花狀結構，並於轉移至 25 $^{\circ}\text{C}$ 水中後反向膨脹為蜘蛛狀形態。圖 3.20B 呈現該星形水凝膠致動器於 3D 列印及 UV 固化後之俯視與側視圖。圓柱狀水凝膠之體積相較於原始體積收縮至約 82%。在 37 $^{\circ}\text{C}$ 和 25 $^{\circ}\text{C}$ 水中交替浸泡後，致動器之主動層展現出由溫度驅動之周期性去溶脹與再溶脹行為。總而言之，此星形水凝膠展現出類似於生物形態調節之仿生致動能力。

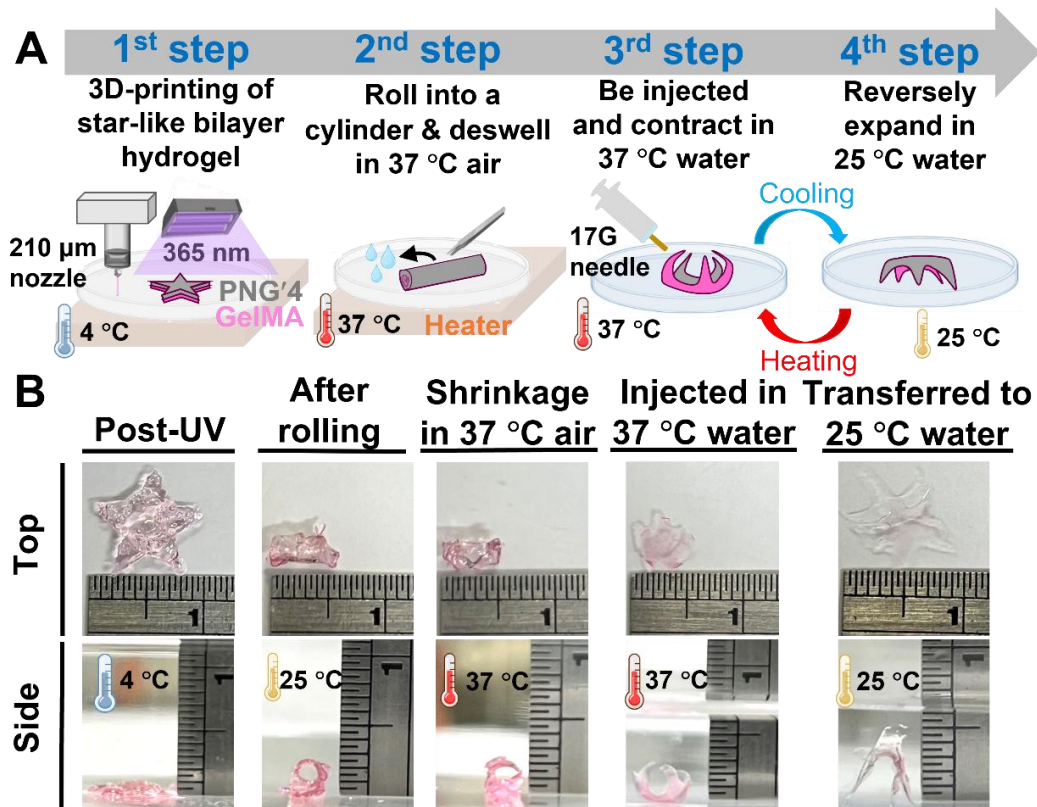


圖 3.20. 3D 列印星形雙層水凝膠致動器之針頭注射性與雙向致動能力。(A) 星狀雙層水凝膠致動器之製備流程、針頭注射性與可逆致動行為示意圖。(B) 星狀雙層水凝膠致動器經捲曲後在 37°C 空氣環境下之俯視與側視圖。該 3D 列印水凝膠致動器最初為星形結構，經捲曲形成圓柱狀後可透過 17G 注射針頭順利注射；注入 37°C 水中後收縮為小花狀結構，並於轉移至 25°C 水中後反向展開為較大的蜘蛛狀結構。將致動器交替浸入 37°C 和 25°C 水中，可以重複實現花朵和蜘蛛形態之間的可逆轉變。

3.8. 自癒合 3D 列印水凝膠致動器之雙向致動行為

為了製備具自癒合功能之雙層水凝膠，選用具備內在癒合能力之 PUGG 水凝膠作為被動層。圖 3.21A 概述了整個實驗流程，包括 PNG/PUGG 雙層水凝膠之製備過程、自癒合性能評估及其受溫度驅動之雙向致動行為，作為下述實驗操作之視覺指南。首先，使用模具製備條狀雙層水凝膠，隨後將其切成兩段，再使兩個部分接觸並放置 20 分鐘進行自我修復。癒合後之水凝膠條可由鑷子提起且切口處不會斷裂，證實了有效的自癒合能力，如圖 3.21B 所示。為了評估自癒合後之致動性能，將切割/自癒合之雙層水凝膠與原始/完整的樣品進行比較。為了進一步評估水凝膠在生理相關條件下的自癒合能力，額外進行了 37°C 環境下的癒合實驗。在此條件下，斷裂的水凝膠片段也可以成功癒合（見圖 3.22）。如圖 3.21C 所示，兩組樣品在 37°C 水中皆朝向主動層彎曲，惟癒合組之彎曲角略低於完整組。當轉移至 25°C 水中時，兩組樣品皆出現反向彎曲行為，切割/自癒合組之彎曲角度亦相對較小。具體而言，自癒合後的雙層水凝膠於 37°C 水中彎曲角度約 380°，於 25°C 水中約為-270°。為了進一步評估其致動行為的可逆性，將兩組水凝膠樣品分別置於 25°C 與 37°C 水中進行五次循環測試。表 3.8 總結了連續五次循環中量測之彎曲角度，所有循環亦呈現類似表現，顯示自癒合後雙層水凝膠仍保有穩定之雙向致動能力。

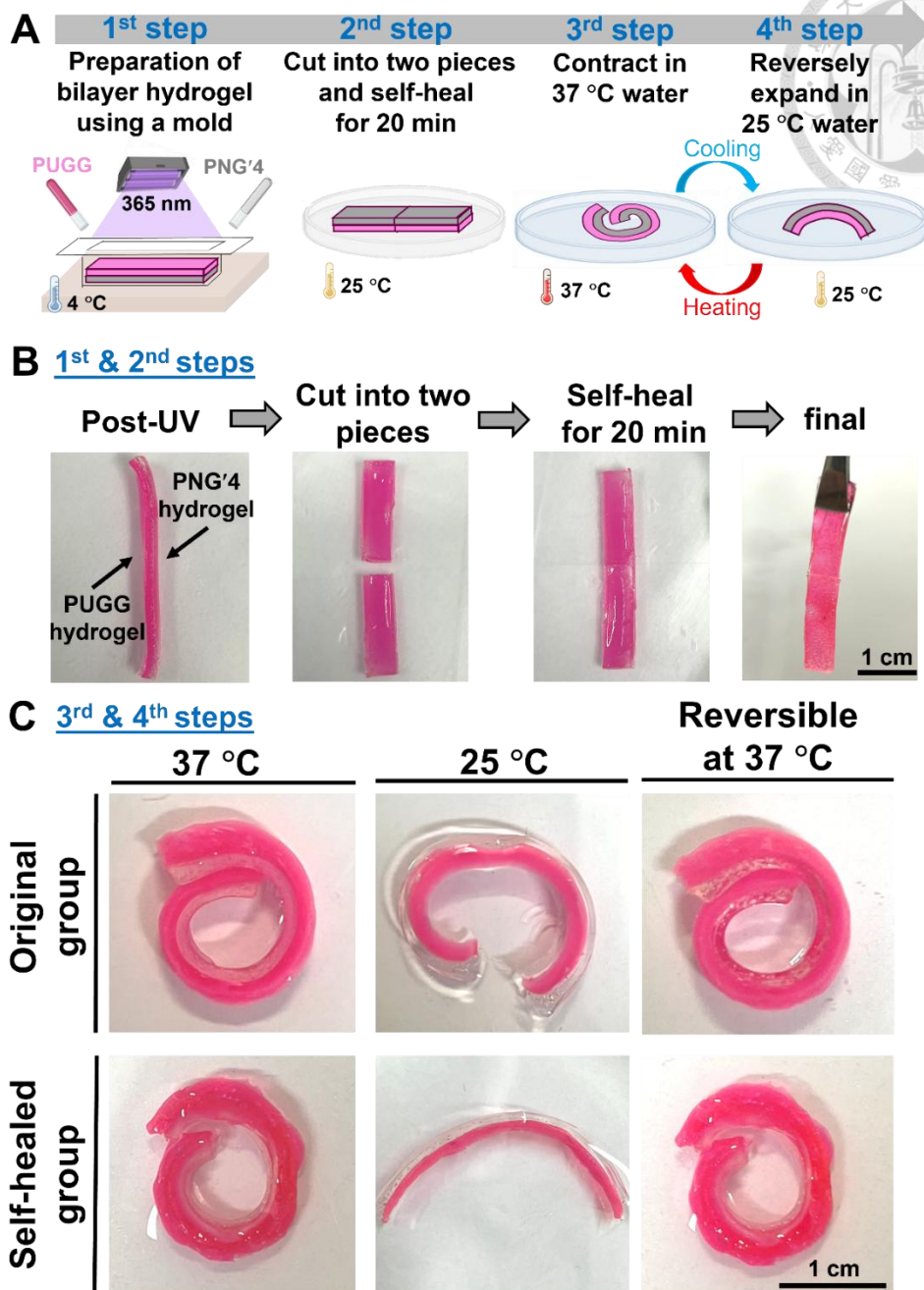


圖 3.21. 自癒合雙層水凝膠致動器之致動性能評估。該致動器由 PNG'4 水凝膠作為主動層，搭配具自癒合能力之 PUGG 水凝膠作為被動層 [31] 製備而成。為利觀察，被動層以 Safranin-O 染色（比例尺= 1 cm）。(A) 雙層水凝膠致動器之製備流程、自癒合能力與可逆致動行為示意圖。(B) 將致動器切成兩半並將切面靠在一起 20 分鐘以促進自修復，觀察雙層水凝膠致動器的宏觀自癒合行為。癒合後，用鑷子夾起水凝膠時，切口處保持完好。(C) PNG'4/PUGG 雙層水凝膠致動器於原始

完整組與切斷/自癒合組（表 3.8）之彎曲行為影像。於 37℃ 與 25℃ 水中交替循環測試期間，兩組樣品在 25℃ 水中皆展現出朝向被動層之雙向彎曲行為，與原始組相比，自癒合組的彎曲角度略小。

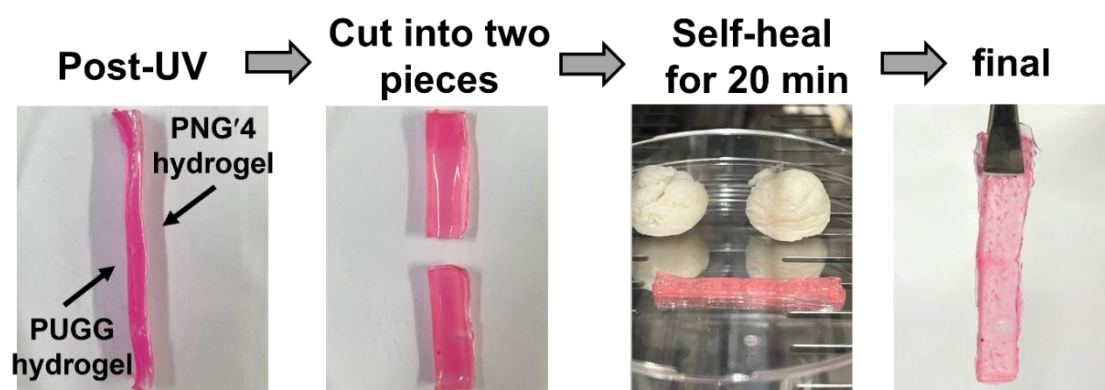
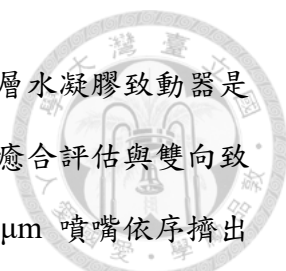


圖 3.22. PNG'4/PUGG 雙層水凝膠致動器於生理溫度（37℃）下之巨觀自癒合行為。首先將致動器切割成兩半，隨後緊密對齊並置於 37℃ 加濕環境中靜置 20 分鐘以促進自我修復。修復完成後，水凝膠可維持完整結構，且於提起時在接合處無破裂情形產生。

表 3.8. 雙層水凝膠致動器於自癒合前後之循環彎曲角度變化。

組別	第一個循環		第二個循環		第三個循環		第四個循環		第五個循環	
	37 °C	25 °C	37 °C	25 °C	37 °C	25 °C	37 °C	25 °C	37 °C	25 °C
原始 (完整)	398	-340	392	-334	393	-332	396	-341	393	-338
PNG'4/PUGG 雙層致動器	± 3	± 9	± 7	± 6	± 5	± 6	± 4	± 7	± 6	± 8
切割後自癒合	381	-273	378	-267	376	-269	380	-264	374	-272
PNG'4/PUGG 雙層致動器	± 6	± 4	± 5	± 6	± 4	± 8	± 4	± 9	± 7	± 6



不同於先前提到的以模具製備之樣品，星形 PNG/PUGG 雙層水凝膠致動器是透過擠出式 3D 列印技術所製備。圖 3.23A 展示製備流程、自癒合評估與雙向致動性能，並於下文進一步說明。該星形雙層致動器係透過以 210 μm 噴嘴依序擠出 PUGG 前驅液與 PNG'4 墨水，逐層堆疊共 12 層而成。完成列印後，對結構進行紫外光照射 10 分鐘以完成聚合反應。最終所得之水凝膠致動器總厚度約為 2.5 mm，其中主動層與被動層各由 6 層堆疊構成，厚度約為 1.25 mm。為驗證其自癒合能力，將星形水凝膠致動器的一隻手臂切斷後重新接合，並靜置 20 分鐘。如圖 3.23B 所示，癒合後之致動器可由鑷子夾持而不會於原切口處斷裂，顯示出成功的自我修復。圖 3.23C 比較癒合後的水凝膠致動器與原始的樣品在不同溫度下之致動行為，兩者皆展現出溫度響應性可逆彎曲，惟癒合後的致動器於癒合部位之彎曲幅度略有下降。

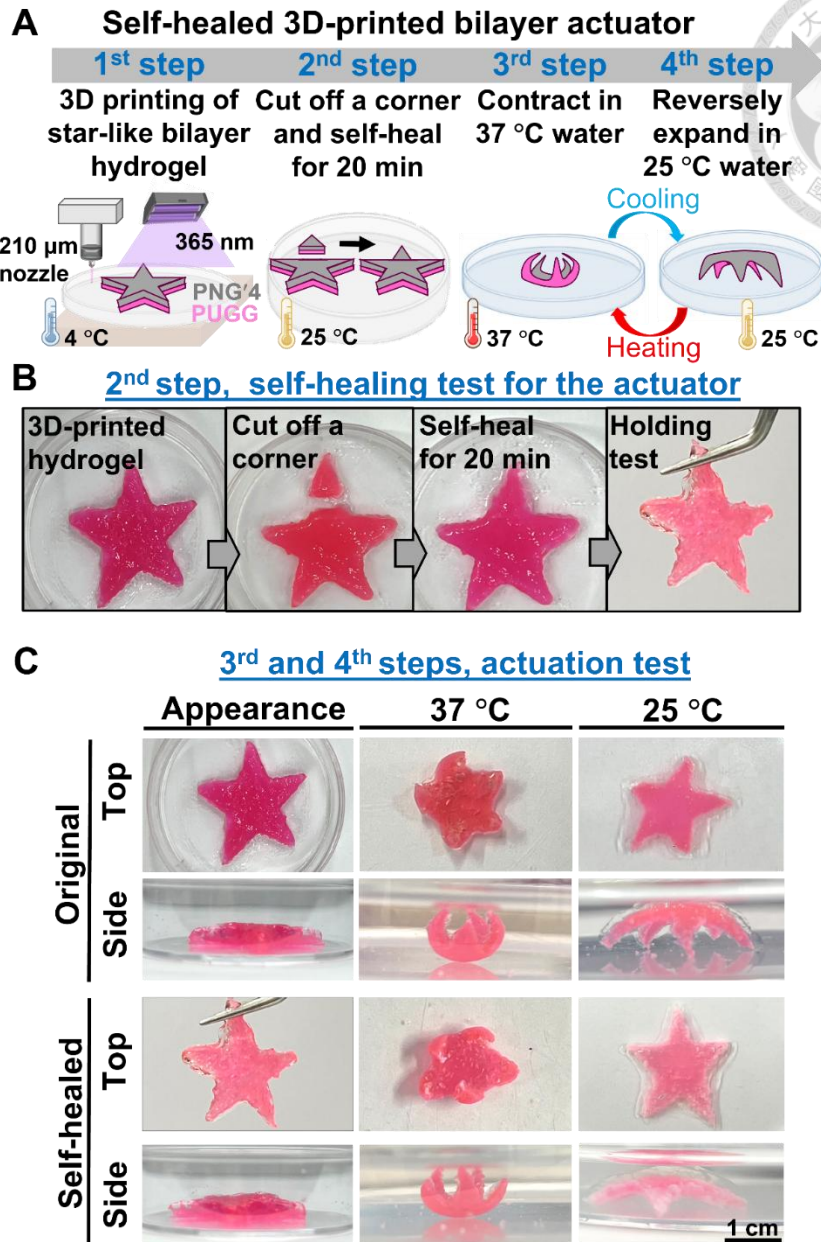


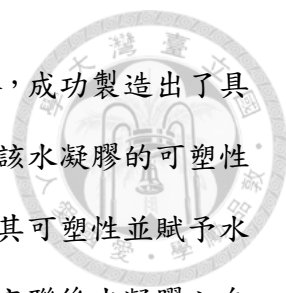
圖 3.23. 自癒合雙層水凝膠致動器之 3D 列印與致動性能評估。致動器係由具自癒合能力之 PNG'4 主動層與 PUGG 被動層 [31]所構成。為了增強對比與觀察效果，各致動器之被動層均以 Safranin-O 染色（比例尺= 1 cm）。(A) 星形雙層水凝膠致動器之製造過程、自癒合能力與可逆致動行為示意圖。(B) 將 3D 列印之星形雙層水凝膠致動器切除一角並使其修復 20 分鐘，以觀察其自癒合行為。致動器修復後，用鑷子夾起時仍保持完整。(C) 以俯視與側視圖展示 3D 列印星形雙層水凝膠致動器之致動行為。當置於 37 °C 水中時，兩個致動器都會折疊成小花朵形態，而在 25 °C 時則恢復為蜘蛛狀結構。

第四章 討論



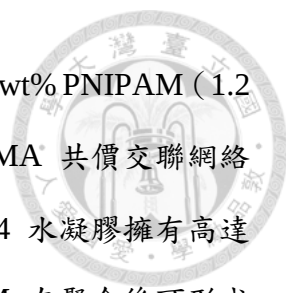
響應型水凝膠於多次溶脹/去溶脹循環後常會發生開裂 [33]，而導入自癒合特性可有效提升其使用壽命 [34]。文獻中所報導之 PNIPAM-GelMA (DS 95%) 水凝膠不具自癒合能力，且機械性質偏脆 [11]。本研究中所開發之 PNIPAM-GelMA (DS 47%，簡稱 PNG) 水凝膠，藉由調變 PNIPAM 與 GelMA 含量，可表現出獨特自癒合能力與寬廣之線性黏彈性區間 (LVR)，與前述之 GelMA (DS 95%) -PNIPAM 水凝膠表現出明顯差異。PNIPAM 分子中之醯胺與羰基可與 GelMA 中之羥基與胺基形成動態氫鍵 (圖 3.2)，進而促進 PNG 網絡之自癒合能力。相較於 DS 95% 配方，DS 47% GelMA 提供更多可形成氫鍵之位點，因此於相同總固體含量下展現較高之自癒合效率。此外，GelMA 之取代度亦會影響水凝膠的整體性質。若使用較低取代度之 GelMA，親水基團比例較高而可聚合基團減少，預期可使儲存模量下降但自癒合效率提升；相對地，較高取代度之 GelMA 則可能導致水凝膠模量上升而自癒合能力略為降低。與此推論一致，IR 光譜結果支持交聯網絡中氫鍵的形成。光交聯後， $3400\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$ 處的 N-H/O-H 伸縮振動吸收峰強度增強，而 C=O (約 $1660\text{ 至 }1645\text{ cm}^{-1}$) 及 amide II (約 $1545\text{ 至 }1535\text{ cm}^{-1}$) 吸收峰則偏移至較低波數。這些光譜變化為氫鍵形成的典型特徵，並提供了直接證據 (圖 3.1B)。PNG 水凝膠的自癒合能力可以增強其結構耐久性，並抵抗長時間收縮引起的變形。

基於 PNIPAM 的水凝膠通常是以過硫酸銨 (APS) 引發之自由基聚合或光聚合方式合成。APS 聚合法的加工窗口通常較狹窄，不適用於擠出式 3D 列印；相對地，光聚合已被證實可使 PNIPAM 水凝膠應用於 3D 列印，如先前研究所示 [35]。在本研究中，我們進一步發展了這一概念，將 GelMA 作為可列印基質並採用更具生物相容性的引發劑 VA-086。此調整改善了前驅液的可塑性並使其能進行擠出式 3D 列印，同時也提升了細胞相容性。為了建立一種適用於生物致動器開發的水凝膠系統，本研究採用紫外光引發的光聚合反應來製備 PNIPAM 水凝膠，



從而提供更大的加工窗口來實現多樣化的結構設計。透過此策略，成功製造出了具自癒合能力之 20 wt% 純 PNIPAM 水凝膠（圖 3.7）；然而，該水凝膠的可塑性不佳。在 PNIPAM 水凝膠系統中添加少量 GelMA 可顯著提升其可塑性並賦予水凝膠注射性。為了確保 PNG 前驅液在 4 °C 下之可注射性與光交聯後水凝膠之自癒合能力 [圖 3.3(B, C)]，本研究系統性地篩選 NIPAM 與 GelMA 的配比和 GelMA 之取代度（表 3.1），並將總固含量固定為 20 wt%，以便快速篩選具上述特性之最佳配方。根據文獻，當 GelMA 濃度超過 3 wt% 時，GelMA 前驅液在低溫下表現出更好的流動性能 [36]。事實上，我們觀察到當 GelMA 含量低於該閾值時，PNG 前驅液表現出較差的剪切稀化行為；而當 GelMA (DS 95%) 含量超過 3 wt% 時，光交聯後的 PNG 水凝膠開始失去自癒合能力，推測與較短的 PNIPAM 側鏈間缺乏足夠糾纏有關。反之，使用 GelMA (DS 47%) 所製備之配方在 GelMA 含量 3–5 wt% 的範圍內具有足夠的自癒合能力，這可能與更豐富的氫鍵導致的較佳 PNIPAM 鏈堆積有關。PNG'4 組因其理想的特性而被選為優化配方，例如前驅液能夠在 4 °C 下形成可注射的物理凝膠、交聯後的水凝膠碎片可於 25 °C 自癒合，以及於 37 °C 下可收縮至原始體積約 55% 等優異性質。優化過程中，在含有 DS 47% GelMA 的組別中觀察到溶脹率與凝膠分率同時下降（表 3.2）。此現象可能歸因於親水基團的含量增加有關，這些基團傾向形成氫鍵，進而產生緻密的非晶區域。這些物理緻密的區域是由已經與水分子結合的親水基團之間的氫鍵所形成的，因此儘管化學交聯密度較低，仍會限制交聯網絡在溶脹過程中進一步的擴張。此結果顯示，PNG 水凝膠的溶脹行為除了受到共價交聯的影響外，也與網絡中的物理相互作用有關。

具備 3D 列印性之水凝膠可以用來製備複雜且客製化的結構，這對於需要精確結構控制的應用至關重要 [37, 38]。文獻指出，在雙對數尺度上，黏度對剪切速率的線性擬合斜率越負者，其列印性越佳 [39]。本研究中，PNG 前驅液於 5 °C 下表現出優異的剪切稀化特性（表 3.3），適合用於擠出式 3D 列印。經紫外光固化



後，PNG'4 水凝膠的儲存模量 (G') 達 13 kPa，明顯高於純 20 wt% PNIPAM (1.2 kPa) 與 4 wt% GelMA (0.2 kPa)，這可能是由於形成了由 GelMA 共價交聯網絡與 PNIPAM 側鏈構成之雙網絡結構。應變掃描實驗顯示 PNG'4 水凝膠擁有高達 ~240% 應變之寬廣 LVR (圖 3.5Ei)。近年研究指出，PNIPAM 在聚合後可形成刷狀 PNIPAM [40]。而本研究所觀察到之 LVR 可能與互鎖的 PNIPAM 網絡有關，其中可逆的「犧牲鍵」(例如氫鍵，源自於大量糾纏的 PNIPAM 側鏈) 斷裂與重建以消散應力，產生能夠承受顯著變形並恢復其結構的堅韌水凝膠 [41, 42]。在本研究中，「韌性」一詞僅用於指稱由流變學所推斷之振盪剪切下的損傷耐受性，而非傳統裂紋阻力測試所測得的斷裂韌性。根據文獻，在共價交聯網絡中嵌入富含氫鍵的物理交聯網絡，能夠形成具有良好的機械強度和自修復性能的雙網絡結構 [43, 44]。因此可以推論 PNG'4 水凝膠的微觀結構與其自修復行為之間的相關性。一旦發生損傷，在斷裂界面的 PNIPAM 側鏈之間的氫鍵會迅速斷裂，並暴露出鍵合位點，這些位點可以在自修復過程中重建新的氫鍵，進而恢復大部分原始機械模量。然而，由大量氫鍵構成的模量仍低於原始 PNG 系統的模量，且難以在斷裂界面處達到完美接觸，導致自癒合效率約 86%。

了解水凝膠微觀結構和宏觀特性之間的關係對於合理的材料設計至關重要 [45]。文獻指出，純 GelMA 水凝膠 (共價紫外交聯) 缺乏自癒合特性，在損壞後無法恢復 [46]，因此 GelMA 於 PNG 系統中扮演靜態之三維共價網絡。在本研究中，純 20 wt% PNIPAM (PN) 水凝膠展現 100% 的自癒合能力 (圖 3.7E)，這可能是由於密集的 PNIPAM 鏈形成物理交聯網絡所致。因此，PN 於 PNG 系統中扮演動態物理交聯網絡。相較之下，先前報導之 GN 水凝膠並未表現出自修復行為 [11]，可能是因為形成的 PNIPAM 鏈密度和長度不足，導致可用的動態鍵非常少。值得注意的是，PNG'4 水凝膠在 SAXS 圖譜中出現之肩峰[圖 3.8(A, B, D)]在 PN 與 GelMA 水凝膠中皆未觀察到，這歸因於 GelMA 共價網絡內的 PNIPAM 側鏈聚集形成之異質結構。文獻指出，長側鏈會相互滲透形成緊密的互

鎖，而更高的接枝密度與更長的側鏈長度可提升鏈的流動性 [47]。基於這些發現，推測在自癒合過程中，PNIPAM 側鏈在氫鍵與范德瓦力的影響下重新相互滲透，再次建構互鎖結構。為了觀察材料的原生團簇組織，本研究於完全水合狀態下進行原位 SAXS 量測。SEM 與 TEM 未作為主要依據，原因在於 SEM 需經脫水或冷凍乾燥處理，而 TEM 則需經稀釋與染色步驟，這些前處理皆可能導致 PNIPAM 團簇結構的扭曲。

透過於 10 °C 至 40 °C 溫度範圍內進行的 SAXS 分析，進一步驗證了上述結構假設，並深入探討 PNG 水凝膠隨溫度變化之微觀結構變化。在 10 °C 時，光交聯後的 PNG'4 水凝膠之 SAXS 圖譜即可觀察到肩峰，並且在高達 40 °C 時肩峰仍然明顯（圖 3.8D）。根據擬合結果（表 3.4），建立了 PNG'4 水凝膠的結構示意圖（圖 3.10B）。隨著溫度升高，團簇半徑逐漸減小，這是由於 PNIPAM 側鏈收縮導致團簇變得密集。值得注意的是，團簇半徑在 20 °C 時急劇減小，這可能是因為 GelMA 之 linear-coils 結構部分解開，導致團簇結構受到遮蔽。靜態相關長度 (Ξ) 隨溫度升高而穩定增加，反映了團簇間的距離逐漸減少。相反，動態相關長度 (ξ) 隨溫度升高而減小，在 20 °C 時 GelMA 之 linear-coils 結構解開導致 PNIPAM 鏈靠得更緊密。在 30 °C 時，PNIPAM 鏈開始彎曲並收縮，進一步減少鏈間距。在 40 °C 時，完全收縮的 PNIPAM 鏈之間距會稍微增加。而團簇半徑從 10 °C 至 40 °C 間的大幅縮小可能解釋了 PNG'4 水凝膠之溫度響應性去溶脹行為。這種奈米尺度的收縮與宏觀的去溶脹行為一致，即水凝膠在 37 °C 時體積縮減至原始狀態的約 55%（圖 3.4A）。由 SAXS 擬合所獲得的結構因子和網絡模型可以證明 PNG 水凝膠的宏觀性質和機械性能。此外，雖然本研究未直接測得 GelMA 與 PNIPAM 的鏈長，但可推測 GelMA 分子量約高於 12-14 kDa，而 PNIPAM 鏈段於光交聯過程中隨機生成並呈現不均勻分布。若能獲得更精確的鏈長資訊，將有助於進一步釐清 SAXS 結構變化與溫度響應機制之間的關聯。

對於環境響應性水凝膠而言，獲得足夠的韌性在需要同時抗斷裂和保持結構

完整性之應用中至關重要 [48]。機械強度在微創傳輸應用中尤其重要，因為水凝膠需承受高剪切應力並隨後恢復其原始形狀 [49]。本研究中，光交聯後之 PNG'4 水凝膠展現出針頭注射性與形狀回復能力。將捲起的 PNG'4 水凝膠片加熱至 37°C，並在手動擠壓下經由細針注射（圖 3.11）。光固化 PNG'4 水凝膠之針頭注射性可能歸因於其寬廣的 LVR 與溫度響應性，這使得水凝膠能於外力下壓縮和變形。注射後的形狀恢復是由 PNG 水凝膠的彈性恢復力所驅動的。在 LVR 內，交聯網絡的彈性使 PNG 水凝膠能夠恢復其原來的形狀。這種寬廣的 LVR 可能解釋了為何水凝膠能夠穿過注射器針頭而不碎裂，並在通過針頭注射後保持水凝膠的完整性。這種可形狀恢復的水凝膠能夠作為可注射支架來支持細胞生長，模擬天然組織的柔韌性和延展性。

具生物相容性之刺激響應性水凝膠因其結構與物理化學性質和細胞外基質相似，最近引起了生物致動器製造領域的廣泛研究 [50]。新興之堅韌水凝膠可於循環致動過程中持續承受大應變的變形，使其適用於生物致動器和生醫應用 [51]。相較於單向致動器，雙向致動器能產生更複雜之運動模式，且無需多種刺激源 [52, 53]。在本研究中，我們使用具韌性與溫度響應性之 PNG 水凝膠作為雙層水凝膠致動器之主動層。與 PNIPAM 和 GelMA 類似的單向致動器相比 [11]，新型 PNG/GelMA 致動器表現出高度可逆的雙向彎曲，這與其獨特的主動層組成有關。搭配最佳化被動層（7.5 wt% GelMA）後，致動器可以達到最大的彎曲角度變化，於 37°C 與 25°C 水中彎曲角度分別約為 420° 與 -340°（表 3.6）。彎曲角度的控制主要依循外部溫度變化進行，受水體整體環境影響而難以精準調節。若能在未來結合局部溫控或非接觸式加熱技術（例如超音波誘導熱效應），將可更精確地控制致動角度，並比較在不同溫度分布或介質條件下的致動差異，以驗證其可控性與應用潛力。此雙向致動行為源自於 PNIPAM 為主的主動層與 GelMA 被動層之間的內部應力不匹配。由於水凝膠的體積變化主要受溫度誘導之吸水與排水行為控制，而非分子熱振動，因此不適合以傳統熱膨脹係數加以描述。另外，在 PBS 中彎曲



角度減小，可能因為鹽離子削弱了 PNIPAM 與水分子間的氫鍵作用，因此限制了主動層的溶脹與收縮幅度，此現象也間接說明了致動器雙向彎曲的現象並非經由兩層界面上不同的熱膨脹係數所主導。在加熱超過 LCST 時，PNIPAM 團簇收縮並驅動致動器向主動層方向彎曲，過程中網絡同時儲存彈性應變。在冷卻過程中，PNIPAM 親水鏈段重新吸附水分子引發再溶脹，並伴隨先前儲存應變的釋放，兩者共同作用下產生反向彎曲。近期水凝膠相關研究亦支持此種應力-回彈機制，即可逆致動源自於彈性能量的儲存與釋放 [54]。此行為屬於溫度誘導的可逆致動，而非形狀記憶效應，因為材料並未經歷形狀固定與回復階段，而是隨溫度變化即時調節體積與形變。此外，致動力量估算結果顯示其輸出約為毫牛頓等級，雖然數值不高，但已足以模擬細胞或微組織層級的力學刺激，展現於仿生人工肌肉與組織工程等應用上的潛力。致動力量估算結果顯示其輸出約為毫牛頓等級，雖然數值不高，但已足以模擬細胞或微組織層級的力學刺激，展現於仿生人工肌肉與組織工程等應用上的潛力。在實際應用方面，由於人體為恆溫環境，雙向彎曲特性在體內較難完全展現，但可於體外作為模擬拮抗肌運動的平台，提供細胞週期性力學刺激，具組織工程與仿生研究之潛力。值得注意的是，本研究所有致動測試皆以 25 °C 水中預平衡至形狀穩定的全水合樣品進行，確保冷卻過程中所觀察到的負彎曲角度確實起因於彈性應變釋放與再溶脹，而非初始溶脹效應。新型 PNG/GelMA 雙層致動器的先進性能透過其針頭注射性和注射後致動能力的保持得到進一步證明（圖 3.20）。然而，本研究並未評估細胞在注射過程中的存活率，因研究重點在於驗證水凝膠注射後之結構完整性及致動能力的維持。未來的研究將進一步量化被 PNG 包覆之細胞在注射過程中及注射後的存活率與功能性，以評估其作為細胞遞送載體的可行性。

為了更好地模擬生理溫度下的動態環境變化，採用了漸進式的升降溫條件進行測試（見圖 3.13）。致動器一開始浸入 25 °C 水中時即呈現負彎曲角，此現象可能源自於主動 PNIPAM 層與被動層之間的溶脹率差異，因此在升溫前致動器便預

先產生彎曲。此外，也在 PBS 溶液中進行致動測試，以模擬生理液體中之離子環境（見表 3.7）。與去離子水相比，致動器在 PBS 中於 25 °C 與 37 °C 下的彎曲幅度皆有下降，此現象可能與氫鍵的競爭效應有關，即 PBS 中的離子會干擾水分子與高分子中極性官能基之間的作用，進而限制水凝膠網絡內部氫鍵的形成，降低其溶脹能力，使基於 PNIPAM 的主動層體積變化受限，致使整體致動幅度下降。儘管彎曲幅度有所衰減，長期疲勞實驗結果仍顯示該致動器在 PBS 中經歷 50 次循環後依舊維持雙向彎曲能力，突顯其在生理相關條件下的穩定性與耐久性(圖 3.14)。

此外，本研究亦透過 3D 列印製備具明顯孔洞結構之葉片狀雙層致動器，以凸顯 3D 列印在形貌設計與結構客製化方面的優勢。相較於模具鑄造所得之緻密結構，3D 列印可藉由精準控制列印路徑與層間堆疊方式實現複雜幾何。未來若進一步調整列印間隙或內部孔洞配置，預期將對致動器的剛性與彎曲行為產生顯著影響。為了探討列印過程所造成之方向性效應對致動行為的影響，我們沿著不同列印路徑製備了兩種條狀雙層水凝膠，並與模具鑄造之樣品進行比較(見圖 3.16)。結果顯示，沿 X 軸方向列印之樣品中表現出較小的彎曲角度，可能是由於反向彎曲過程中，列印方向造成的機械阻力差異所致。此種阻力可能源自於逐層沉積過程中沿列印路徑形成的各向異性微結構，這一點可由光學顯微鏡俯視圖加以佐證。在圖 3.16B 中，各組樣品厚度雖在影像上略有差異，但實際厚度相近。此現象主要來自染色與光學對比所造成的視覺誤差，主動層未染色而被動層以 Safranin-O 顯色，染料於層間滲透的差異導致厚度邊界在影像中看起來不一致。另一方面，以 80 μm 噴嘴列印之條狀水凝膠的彎曲角度小於 210 μm 噴嘴所得樣品，原因在於較細的列印絲形成了更緻密且均勻的層狀結構，導致面內約束作用增加，使得水凝膠在彎曲過程中的伸展與壓縮受到限制，最終降低了彎曲角度，這一結果亦與前述機制相符。同時，由於沉積過程必須將 PNG 水凝膠維持在 4 °C，因此最大可列印厚度受到限制。而在開放式列印設備中，冷卻效率會隨堆疊高度增加而逐漸下降，進一步限制了多層結構可達到的最終高度。此外，在雙層水凝膠致動器的兩層中都觀察到了長

期細胞增殖，表明該致動器能提供有利於細胞生長的微環境。其中，7.5 wt% GelMA 組作為控制組，用以評估 PNG'4 的表現。由於 PNG'4 中的 GelMA 含量僅為 4 wt%，能提供的細胞黏附基序有限，因此細胞增殖速率較低。當溫度接近 37 °C 時，PNIPAM 網絡塌陷導致網格收緊並增加局部疏水性，進一步限制細胞的擴散與物質運輸。雖然其細胞增殖率低於 GelMA，但若提升 GelMA 比例或引入如 RGD 之黏附訊號，則有望在維持致動性能的同時增強細胞增殖。值得一提的是，降解實驗亦證實兩層皆具可降解性（圖 3.19）。這種具備雙向彎曲行為和生物相容性之柔軟且堅韌的致動器有望成為微創輸送和致動應用的材料候選者。

由自癒合水凝膠製成的刺激響應性水凝膠致動器可在受損後自行修復並維持其功能性，從而延長裝置的壽命與可靠性 [24]。將雙層水凝膠致動器的被動層置換成可自癒合的 PUGG 水凝膠，使得致動器的兩層都具備自癒合能力。將 PNG/PUGG 雙層水凝膠致動器切割並在自癒合後進行彎曲測試（圖 3.21）。與原始/完整組相比，切割/自癒合組呈現較小的彎曲角度。觀察到的致動性能下降是由於自修復界面處的結構恢復不完全，這阻礙了有效的力傳遞並導致彎曲幅度減少。然而此現象亦反映了自癒合設計下的材料取舍。自癒合機制的目的在於延長致動器的使用壽命與結構完整性，因此在最大彎曲幅度與耐久性之間需取得平衡。雖然癒合後的彎曲角度略有降低，但仍維持穩定的雙向致動行為，顯示其在兼顧功能恢復與長期穩定性方面具實際應用潛力。PNG/PUGG 雙層水凝膠致動器透過 3D 列印製造，並用以進行自癒合測試（圖 3.23）。3D 列印自癒合雙層水凝膠可以形成更複雜的結構，並在機械損傷後恢復其大部分性能。3D 列印之星形雙層水凝膠致動器的一個角被切掉並自癒合後仍保留其雙向致動能力。然而，與 PNG/GelMA 致動器相比，PNG/PUGG 雙層水凝膠致動器表現出較小的雙向彎曲角度。這種差異可能是由於 PUGG 被動層 ($G' \sim 1.2$ kPa) 相對於 GelMA 被動層 ($G' \sim 0.2$ kPa) 具有更高的儲存模量，因此會在主動層收縮和水凝膠反向彎曲的過程中造成更大的機械阻力 [55]。雖然雙向彎曲性能有限，但綜合實驗表明，PNG

水凝膠的所有功能性都得到了保留，從而形成了具備 3D 列印性、雙向致動能力、自癒合特性與生物相容性的水凝膠致動器。這項工作為未來多功能水凝膠致動器的開發和整合提供良好的前景。

綜上所述，本研究提出一種簡單的策略，製備一種柔軟且堅韌、可自癒合之 PNIPAM-GelMA (PNG) 水凝膠，作為具有 3D 列印性、針頭注射性和雙向致動能力的雙層水凝膠致動器之活性層。流變學研究證實了 PNG 水凝膠中的 PNIPAM 側鏈互鎖形成的雙網絡結構，有助於提高模量並擴大線性黏彈性區間 (LVR)。採用 SAXS 分析和模型擬合來闡明 PNG 水凝膠的團簇狀結構以及其自修復行為和溫度響應形態。PNG/GelMA 雙層水凝膠表現出可逆的雙向彎曲，這可能是由 PNIPAM 團簇的收縮和擴張所驅動的。此外，3D 列印的仿生致動器可以通過 17G (1.067 mm) 注射器針頭，並在進入 37 °C 水中仍能保持雙向致動行為。進一步以 PUGG 水凝膠置換 GelMA 被動層之後，製成的 3D 列印 PNG/PUGG 自癒合雙層水凝膠致動器在切割和自癒合後仍保留其雙向致動能力。總而言之，結合自癒合、堅韌和溫度響應性之 PNG 水凝膠與致動器成為先進生物醫學應用 (包括人造肌肉和微創手術) 有希望的候選材料。

第五章 結論



本研究建立了一種兼具自癒合性質與可 3D 列印性的 PNIPAM-GelMA(PNG) 複合水凝膠平台，並進一步應用於雙層水凝膠致動器之設計。該系統透過 PNIPAM 側鏈互鎖與 GelMA 共價網路的協同作用，展現出優異的機械韌性與結構完整性，同時克服了傳統 PNIPAM 水凝膠在可加工性與致動穩定性上的限制。在此平台中，PNIPAM 團簇結構的可逆性質為材料提供了動態自癒合行為，而雙層結構設計則使致動器具備可逆的雙向彎曲性能。值得注意的是，當被動層改為自癒合 PUGG 水凝膠後，整體裝置於受損後仍能恢復結構與功能，展現出具備整體自修復能力之新型致動系統。這些成果突顯了在光交聯自癒合水凝膠中導入可逆物理交聯的重要性，並深化了對其結構-性質關係的理解。整體而言，本研究所開發之 PNG 基多功能水凝膠平台同時整合了機械韌性、自癒合性質、針頭注射性與可逆雙向致動能力，為新世代生物醫學致動器提供了可行設計。該平台展現出在微創輸送、人造肌肉以及自適應治療之軟致動器上的應用潛力，為未來仿生醫材與組織工程相關研究提供了新的方向。

第六章 未來展望



本研究成功開發具自癒合特性與雙向形變的雙層水凝膠致動系統，展現其在智慧材料與仿生致動領域的應用潛力。然而，仍有若干未深入探討的議題與技術挑戰待克服。目前系統採整體熱致動機制，受限於刺激分佈的均一性，難以實現精確的區域性控制。未來可導入具光熱轉換特性的材料，如奈米金屬或碳基材料，藉由局部光照誘導選擇性區域致動，以提升致動的空間解析度與靈活度。在刺激響應特性方面，本系統僅具溫度響應性質，未來可朝向多重刺激響應設計發展，結合 pH、離子濃度、光照或濕度等環境敏感因子，使致動器能因應複雜生理環境產生多樣化的形變行為，拓展其應用層面。在材料設計層面，雖本研究已建立具良好自癒合性質與熱致動功能的水凝膠配方，但目前應用仍聚焦於 swelling 前狀態，未來可針對 swelling 後的力學穩定性與致動輸出效能進一步優化，強化其作為實用致動裝置的性能表現。此外，亦可透過配方改良，如調整 PNIPAM 與 GelMA 比例，或導入生物相容性更佳的材料（如水性聚氨酯、海藻酸鈉或透明質酸），提升細胞友善性與材料結構穩定性。另一方面，雖本系統已具良好的列印成型性，目前仍受限於堆疊高度，較難製作多層或立體結構，未來可進一步改善其堆疊能力，以擴展其三維架構設計的自由度與應用靈活性。在生物應用方面，初步實驗結果顯示本材料具細胞相容性與可降解性，具備發展生物致動器的潛力。後續可延長體外培養與功能性評估週期，並深入探討其與細胞或組織之交互行為，以驗證其於人工肌肉、組織工程、微創手術及生物組織模擬平台等實際應用情境中的穩定性與可行性。綜上所述，透過材料組成優化、刺激控制策略強化、應力響應調控與生醫驗證整合，本研究所建立之雙層水凝膠致動系統未來可望成為整合生醫與工程需求之智慧材料平台，推動其在先進柔性裝置與仿生應用領域的實際落地。

參考文獻

- [1] Ahmad, Z.; Salman, S.; Khan, S. A.; Amin, A.; Rahman, Z. U.; Al-Ghamdi, Y. O.; Akhtar, K.; Bakhsh, E. M.; Khan, S. B., Versatility of Hydrogels: From Synthetic Strategies, Classification, and Properties to Biomedical Applications. *Gels*. **2022**, *8*(3), 167. DOI:10.3390/gels8030167
- [2] Zhang, Z.; Fu, H.; Li, Z.; Huang, J.; Xu, Z.; Lai, Y.; Qian, X.; Zhang, S., Hydrogel materials for sustainable water resources harvesting & treatment: Synthesis, mechanism and applications. *Chemical Engineering Journal*. **2022**, *439*, 135756. DOI: 10.1016/j.cej.2022.135756
- [3] Zhou, L.; Dai, C.; Fan, L.; Jiang, Y.; Liu, C.; Zhou, Z.; Guan, P.; Tian, Y.; Xing, J.; Li, X., Injectable self-healing natural biopolymer-based hydrogel adhesive with thermoresponsive reversible adhesion for minimally invasive surgery. *Advanced Functional Materials*. **2021**, *31*(14), 2007457. DOI: 10.1002/adfm.202007457
- [4] Zhao, Y.; Cui, J.; Qiu, X.; Yan, Y.; Zhang, Z.; Fang, K.; Yang, Y.; Zhang, X.; Huang, J., Manufacturing and post-engineering strategies of hydrogel actuators and sensors: From materials to interfaces. *Advances in Colloid and Interface Science*. **2022**, *308*, 102749. DOI: 10.1016/j.cis.2022.102749
- [5] Gao, F.; Yang, X.; Song, W., Bioinspired supramolecular hydrogel from design to applications. *Small methods*. **2024**, *8*(4), 2300753. DOI:10.1002/smtd.202300753
- [6] Park, N.; Kim, J., Hydrogel-based artificial muscles: overview and recent progress. *Advanced Intelligent Systems*. **2020**, *2*(4), 1900135. DOI:10.1002/aisy.201900135
- [7] Ko, J.; Kim, D.; Song, Y.; Lee, S.; Kwon, M.; Han, S.; Kang, D.; Kim, Y.; Huh, J.; Koh, J. S., Electroosmosis-driven hydrogel actuators using hydrophobic/hydrophilic layer-by-layer assembly-induced crack electrodes. *ACS Nano*. **2020**, *14*(9), 11906-11918. DOI:10.1021/acsnano.0c04899
- [8] Jang, S.; Park, S., 4D printed untethered milli-gripper fabricated using a biodegradable and biocompatible electro-and magneto-active hydrogel. *Sensors and Actuators B-chemical*. **2023**, *384*, 133654. DOI:10.1016/j.snb.2023.133654
- [9] Zeenat, L.; Zolfagharian, A.; Sriya, Y.; Sasikumar, S.; Bodaghi, M.; Pati, F., 4D Printing for vascular tissue engineering: Progress and Challenges. *Advanced Materials Technologies*. **2023**, *8*(23), 2300200. DOI:10.1002/admt.202300200
- [10] Zhang, X.; Li, Y.; Zhao, Z.; Ding, J.; Shan, H.; Ren, R.; Du, C., An intelligent hydrogel platform with triple-triggered on-demand release for accelerating diabetic wound healing. *Small Methods*. **2024**, 2401127. DOI:10.1002/smtd.202401127
- [11] Huang, Y. C.; Cheng, Q. P.; Jeng, U. S.; Hsu, S. h., A biomimetic bilayer hydrogel actuator based on thermoresponsive gelatin methacryloyl-poly (N-isopropylacrylamide)

- 
- hydrogel with three-dimensional printability. *ACS Applied Materials & Interfaces*. **2023**, 15(4), 5798-5810. DOI:10.1021/acsami.2c18961
- [12] Le, X. ; Lu, W.; Zhang, J.; Chen, T., Recent progress in biomimetic anisotropic hydrogel actuators. *Advanced Science*. **2019**, 6(5), 1801584. DOI:10.1002/advs.201801584
- [13] Liu, J.; Jiang, L.; He, S.; Zhang, J.; Shao, W., Recent progress in PNIPAM-based multi-responsive actuators: a mini-review. *Chemical Engineering Journal*. **2022**, 433, 133496. DOI:10.1016/j.cej.2021.133496
- [14] Gupta, P.; Purwar, R., Electrospun pH responsive poly (acrylic acid-co-acrylamide) hydrogel nanofibrous mats for drug delivery. *Journal of Polymer Research*. **2020**, 27(10), 296. DOI:10.1007/s10965-020-02236-9
- [15] Wu, T.; Li, J.; Li, J.; Ye, S.; Wei, J.; Guo, J., A bio-inspired cellulose nanocrystal-based nanocomposite photonic film with hyper-reflection and humidity-responsive actuator properties. *Journal of Materials Chemistry C*. **2016**, 4(41), 9687-9696. DOI:10.1039/C6TC02629J
- [16] Nagase, K.; Okano, T.; Kanazawa, H., Poly (N-isopropylacrylamide) based thermoresponsive polymer brushes for bioseparation, cellular tissue fabrication, and nano actuators. *Nano-Structures & Nano-Objects*. **2018**, 16, 9-23. DOI:10.1016/j.nanoso.2018.03.010
- [17] Boutris, C.; Chatzi, E.; Kiparissides, C., Characterization of the LCST behaviour of aqueous poly (N-isopropylacrylamide) solutions by thermal and cloud point techniques. *Polymer Journal*. **1997**, 38(10), 2567-2570. DOI:10.1016/S0032-3861(97)01024-0
- [18] Saravanou, S. F.; Ioannidis, K.; Dimopoulos, A.; Paxinou, A.; Kounelaki, F.; Varsami, S. M.; Tsitsilianis, C.; Papantoniou, I.; Pasparakis, G., Dually crosslinked injectable alginate-based graft copolymer thermoresponsive hydrogels as 3D printing bioinks for cell spheroid growth and release. *Carbohydrate polymers*. **2023**, 312, 120790. DOI:10.1016/j.carbpol.2023.120790
- [19] Navara, A. M.; Kim, Y. S.; Xu, Y.; Crafton, C. L.; Diba, M.; Guo, J. L.; Mikos, A. G., A dual-gelling poly (N-isopropylacrylamide)-based ink and thermoreversible poloxamer support bath for high-resolution bioprinting. *Bioactive Materials*. **2022**, 14, 302-312. DOI:10.1016/j.bioactmat.2021.11.016
- [20] Cheng, F. M.; Chen, H. X.; Li, H. D., Recent progress on hydrogel actuators. *Journal of Materials Chemistry B*. **2021**, 9(7), 1762-1780. DOI:10.1039/D0TB02524K
- [21] Shi, Q.; Liu, H.; Tang, D.; Li, Y.; Li, X.; Xu, F., Bioactuators based on stimulus-responsive hydrogels and their emerging biomedical applications. *NPG Asia materials*. **2019**, 11(1), 64. DOI:10.1038/s41427-019-0165-3
- [22] Zhang, X.; Aziz, S.; Zhu, Z., Tough and fast thermoresponsive hydrogel soft actuators. *Advanced Materials Technologies*. **2025**, 2401920.

DOI:10.1002/admt.202401920

[23] Qiu, X.; Zhang, X., Self-healing polymers for soft actuators and robots. *Journal of polymer science*. **2024**, 62(14), 3137-3155. DOI:10.1002/pol.20230496

[24] Bonardd, S.; Nandi, M.; Hernandez Garcia, J. I.; Maiti, B., Abramov, A.; Diaz Diaz, D., Self-healing polymeric soft actuators. *Chemical Reviews*. **2022**, 123(2), 736-810. DOI:10.1021/acs.chemrev.2c00418

[25] Li, Q.; Liu, J. D.; Liu, S. S.; Wang, C. F.; Chen, S., Frontal polymerization-oriented self-healing hydrogels and applications toward temperature-triggered actuators. *Industrial & Engineering Chemistry Research*. **2019**, 58(9), 3885-3892. DOI:10.1021/acs.iecr.8b05369

[26] Zhou, C.; Dai, S.; Zhou, X.; Zhu, H.; Cheng, G.; Ding, J., Ethanol stimuli-responsive toughening PNIPAM/PVA self-healing hydrogel thermal actuator. *New journal of chemistry*. **2023**, 47(12), 5825-5831. DOI:10.1039/D2NJ05147H

[27] Dong, Y.; Wang, J.; Guo, X.; Yang, S.; Ozen, M. O.; Chen, P.; Liu, X.; Du, W.; Wiao, F.; Demirci, U.; Liu, B. F., Multi-stimuli-responsive programmable biomimetic actuator. *Nature Communications*. **2019**, 10(1), 4087. DOI:10.1038/s41467-019-12044-5

[28] Zhang, Y.; Cao, X.; Zhao, Y.; Li, H.; Xiao, S.; Chen, Z.; Huang, G.; Sun, Y.; Liu, Z.; He, Z., An anisotropic hydrogel by programmable ionic crosslinking for sequential two-Stage actuation under single stimulus. *Gels*. **2023**, 9(4), 279. DOI:10.3390/gels9040279

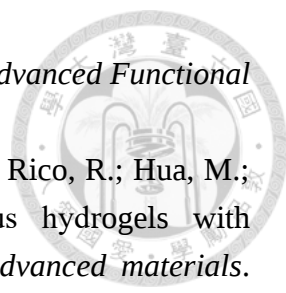
[29] Li, W.; Guan, Q.; Li, M.; Saiz, E.; Hou, X., Nature-inspired strategies for the synthesis of hydrogel actuators and their applications. *Progress in Polymer Science*. **(2023)**, 140, 101665. DOI:10.1016/j.progpolymsci.2023.101665

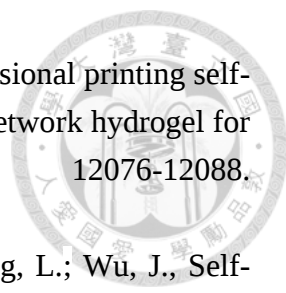
[30] Shirahama, H.; Lee, B. H.; Tan, L. P.; Cho, N. J., Precise tuning of facile one-pot gelatin methacryloyl (GelMA) synthesis. *Scientific Reports*. **2016**, 6(1), 31036. DOI:10.1038/srep31036

[31] Wu, S. D.; Hsu, S. h., 4D bioprintable self-healing hydrogel with shape memory and cryopreserving properties. *Biofabrication*. **2021**, 13(4), 045029. DOI:10.1088/1758-5090/ac2789

[32] Hsu, S. h.; K. C. Hung, ;Y. Y. Lin, ; C. H. Su, ;H. Y. Yeh, ;U. S. Jeng, ;C. Y. Lu, ; S. A. Dai, ; Fu, W. E; Lin, J. C.. Water-based synthesis and processing of novel biodegradable elastomers for medical applications. *Journal Of Materials Chemistry B*. **2014**, 2(31), 5083-5092. DOI:10.1039/c4tb00572d

[33] Cheng, Q. P.; Mandsberg, N. K.; Levkin, P. A.; Hsu, S. h., UV-Induced Photopatterning of the thermoresponsive properties of a Poly (ethylene glycol) methylether acrylate-co-poly (N-isopropylacrylamide) hydrogel. *Small Structures*. **2025**, 2400560. DOI:10.1002/ssstr.202400560

- 
- [34] Han, Z.; Lu, Y.; Qu, S., Design of fatigue-resistant hydrogels. *Advanced Functional Materials*. **2024**, 34(21), 2313498. DOI:10.1002/adfm.202313498
- [35] Alsaied, Y.; Wu, S.; Wu, D.; Du, Y.; Shi, L.; Khodambashi, R.; Rico, R.; Hua, M.; Yan, Y.; Zhao, Y., Tunable sponge-like hierarchically porous hydrogels with simultaneously enhanced diffusivity and mechanical properties. *Advanced materials*. **2021**, 33(20), 2008235. DOI:10.1002/adma.202008235
- [36] Young, A. T.; White, O. C.; Daniele, M. A., Rheological properties of coordinated physical gelation and chemical crosslinking in gelatin methacryloyl (GelMA) hydrogels. *Macromolecular bioscience*. **2020**, 20(12), 2000183. DOI:10.1002/mabi.202000183
- [37] Teoh, J. H.; Mozhi, A.; Sunil, V.; Tay, S. M.; Fuh, J.; Wang, C.H., 3D printing personalized, photocrosslinkable hydrogel wound dressings for the treatment of thermal burns. *Advanced Functional Materials*. **2021**, 31(48), 2105932. DOI:10.1002/adfm.202105932
- [38] Hong, S.; Sycks, D.; Chan, H. F.; Lin, S.; Lopez, G. P.; Guilak, F.; Leong, K. W.; Zhao, X., 3D printing of highly stretchable and tough hydrogels into complex, cellularized structures. *Advanced Materials*. **2015**, 27(27), 4035. DOI:10.1002/adma.201501099
- [39] Hsieh, C. T.; Hsu, S. h., Double-network polyurethane-gelatin hydrogel with tunable modulus for high-resolution 3D bioprinting. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. **2019**, 11(36), 32746-32757. DOI:10.1021/acsami.9b10784
- [40] Thiele, S.; Andersson, J.; Dahlin, A.; Hailes, R. L., Tuning the thermoresponsive behavior of surface-attached PNIPAM networks: varying the crosslinker content in SI-ATRP. *Langmuir*. **2021**, 37(11), 3391-3398. DOI:10.1021/acs.langmuir.0c03545
- [41] Celli, J. P.; Turner, B. S.; Afdhal, N. H.; Ewoldt, R. H.; McKinley, G. H.; Bansil, R.; Erramilli, S., Rheology of gastric mucin exhibits a pH-dependent sol-gel transition. *Biomacromolecules*. **2007**, 8(5), 1580-1586. DOI:10.1021/bm0609691
- [42] Kavishvar, D.; Ramachandran, A., The yielding behaviour of human mucus. *Advances In Colloid And Interface Science*. **2023**, 322, 103049. DOI:10.1016/j.cis.2023.103049
- [43] Narayana, S.; Gowda, B. J.; Hani, U.; Ahmed, M. G.; Asiri, Z. A.; Paul, K., Smart poly (N-isopropylacrylamide)-based hydrogels: a tour D'horizon of biomedical applications. *Gels*. **2025**, 11(3), 207. DOI:10.3390/gels11030207
- [44] Ge, S.; Li, J.; Geng, J.; Liu, S.; Xu, H.; Gu, Z., Adjustable dual temperature-sensitive hydrogel based on a self-assembly cross-linking strategy with highly stretchable and healable properties. *Materials Horizons*. **2021**, 8(4), 1189-1198. DOI:10.1039/d0mh01762k
- [45] Zhu, J.; Marchant, R. E., Design properties of hydrogel tissue-engineering scaffolds. *Expert Review Of Medical Devices*. **2011**, 8(5), 607-626. DOI:10.1586/erd.11.27

- 
- [46] Wang, Y.; Chen, Y.; Zheng, J.; Liu, L.; Zhang, Q., Three-dimensional printing self-healing dynamic/photocrosslinking gelatin-hyaluronic acid double-network hydrogel for tissue engineering. *ACS omega*. **2022**, 7(14), 12076-12088. DOI:10.1021/acsomega.2c00335
- [47] Xiong, H.; Yue, T.; Wu, Q.; Zhang, L.; Xie, Z.; Liu, J.; Zhang, L.; Wu, J., Self-healing bottlebrush polymer networks enabled via a side-chain interlocking design. *Materials Horizons*. **2023**, 10(6), 2128-2138. DOI:10.1039/D3MH00274H
- [48] Jeong, J. H.; Schmidt, J. J.; Cha, C.; Kong, H., Tuning responsiveness and structural integrity of a pH responsive hydrogel using a poly (ethylene glycol) cross-linker. *Soft Matter*. **2010**, 6(16), 3930-3938. DOI:10.1039/C0SM00094A
- [49] Piantanida, E.; Alonci, G.; Bertucci, A.; De Cola, L., Design of nanocomposite injectable hydrogels for minimally invasive surgery. *Accounts of Chemical Research*. **2019**, 52(8), 2101-2112. DOI:10.1021/acs.accounts.9b00114
- [50] Guo, M.; Wu, Y.; Xue, S.; Xia, Y.; Yang, X.; Dzenis, Y.; Li, Z.; Lei, W.; Smith, A. T.; Sun, L., A highly stretchable, ultra-tough, remarkably tolerant, and robust self-healing glycerol-hydrogel for a dual-responsive soft actuator. *Journal of Materials Chemistry A*. **2019**, 7(45), 25969-25977. DOI:10.1039/C9TA10183G
- [51] Kuang, X.; Arican, M. O.; Zhou, T.; Zhao, X.; Zhang, Y. S., Functional tough hydrogels: design, processing, and biomedical applications. *Accounts of Materials Research*. **2022**, 4(2), 101-114. DOI:10.1021/accountsmr.2c00026
- [52] Li, J.; Ma, Q.; Xu, Y.; Yang, M.; Wu, Q.; Wang, F.; Sun, P., Highly bidirectional bendable actuator engineered by LCST–UCST bilayer hydrogel with enhanced interface. *ACS Applied Materials & Interfaces*. **2020**, 12(49), 55290-55298. DOI:10.1021/acsami.0c17085
- [53] Jiang, H.; Fan, L.; Yan, S.; Li, F.; Li, H.; Tang, J., Tough and electro-responsive hydrogel actuators with bidirectional bending behavior. *Nanoscale*. **2019**, 11(5), 2231-2237. DOI:10.1039/C8NR07863G
- [54] Ma, Y.; Hua, M.; Wu, S.; Du, Y.; Pei, X.; Zhu, X.; Zhou, F.; He, X., Bioinspired high-power-density strong contractile hydrogel by programmable elastic recoil. *Science Advances*. **2020**, 6(47), eabd2520. DOI:10.1126/sciadv.abd2520
- [55] Tie, B. S. H.; Daly, M.; Zhuo, S.; Halligan, E.; Keane, G.; Geever, J.; Geever, L., The exponential shapeshifting response of N-Vinylcaprolactam hydrogel bilayers due to temperature change for potential minimally invasive surgery. *Journal of Functional Biomaterials*. **2024**, 15(9), 242. DOI:10.3390/jfb15090242